

Seizi Oga
Márcia Maria de A. Camargo
José Antonio de O. Batistuzzo

The background of the lower half of the cover is a dark, almost black, field filled with intricate, glowing blue lines. These lines swirl and loop in a complex, organic pattern, resembling a microscopic view of a cell, a chemical pathway, or perhaps a tangled web of DNA. The lines vary in brightness, with some appearing as sharp, bright white-blue streaks and others as softer, more diffuse blue washes. The overall effect is one of dynamic energy and scientific complexity.

FUNDAMENTOS DE
TOXICOLOGIA

3ª edição



Editores

SEIZI OGA

Professor Titular de Toxicologia do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

MÁRCIA MARIA DE ALMEIDA CAMARGO

Mestre em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

JOSÉ ANTONIO DE OLIVEIRA BATISTUZZO

Farmacêutico-Bioquímico pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

Colaboradores

- **Acácio Alves de Souza Lima Filho**

Farmacêutico-Bioquímico pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Doutor em Ciências Visuais pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, Chefe do Setor de Farmacologia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Unifesp.

- **Alice A. da Matta Chasin**

Doutora em Toxicologia pela USP, Professora Titular de Toxicologia da Faculdade de Farmácia e Bioquímica Oswaldo Cruz e da Universidade São Judas, Perita Criminal Toxicologista do Núcleo de Toxicologia Forense do Instituto Médico Legal de São Paulo, Professora de Toxicologia Forense no programa de pós-graduação em Toxicologia da FCF-USP e da Academia de Polícia do Estado de São Paulo.

- **Adriana Pileggi**

Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria.

- **André Malbergier**

Professor de Pós-Graduação do Depto. de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, Coordenador Executivo do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Alcoolismo e Farmacodependências (GRE) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

- **Angélica Yochiy**

Farmacêutica-Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP, Mestre em Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e Doutoranda em Neurociências e Comportamento pelo Instituto de Psicologia da USP.

- **Carlos Alberto Tagliati**

Professor Associado do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Minas Gerais.

- **Cristiana Leslie Corrêa**

Farmacêutica, Doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Professora de Toxicologia do Curso de Ciências Farmacêuticas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas e

Diretora Técnica da Planitox – *The Science-based Toxicology Company*.

- **Cristina Sanches**

Farmacêutica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Catarina, Mestre em Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Doutora em Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

- **Daniela Mendes Louzada de Paula**

Mestre em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Farmacêutica-Bioquímica do Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

- **Danielle Palma de Oliveira**

Mestre e Doutora em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Professora da Disciplina de Toxicologia Ambiental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP.

- **Darciléia Alves do Amaral**

Médica pela Faculdade de Medicina da USP, Especialista em Pediatria, Coordenadora do Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo – CCISP, Diretora Científica da Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos – ABRACIT.

- **David Domingues Pavanelli**

Químico, Doutor em Ciências – Bioquímica pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

- **Dulcinea Saes Parra Abdalla**

Professora Titular do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

- **Edmundo Garcia Agudo**

Doutor em Ciências Químicas.

- **Edna Maria Alvarez Leite**

Doutora em Toxicologia pela FCF/USP, Professora Associada I do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG.

• **Edna Maria Miello Hernandez**

Farmacêutica Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, Mestre em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Farmacêutica Toxicologista do Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo.

• **Erasmus Soares da Silva**

Mestre em Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Professor de Toxicologia da Universidade São Judas e Perito Criminal Toxicologista do Núcleo de Toxicologia Forense do Instituto Médico Legal de São Paulo.

• **Ernani Pinto**

Professor Doutor do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

• **Fábio Kummrow**

Mestre e Doutor em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Universidade de São Paulo, Professor do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Alfenas – Unifal, Minas Gerais.

• **Fábio Siviero**

Doutor em Bioquímica do Instituto de Química da USP, Pesquisador do Depto. de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

• **Georgino Honorato de Oliveira**

Professor Adjunto do Depto. de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP – Campus de Araraquara.

• **Gláucia Maria Machado-Santelli**

Professora Titular do Depto. de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

• **Henrique V. Della Rosa**

Professor Doutor do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Diretor Científico da Toxikon Assessoria Toxicológica S/C Ltda.

• **Herling Gregório Aguilar Alonzo**

Médico com Especialização em Toxicologia Clínica e Ambiental, Doutor em Saúde Coletiva pela Unicamp, Consultor da Coordenação Geral de Vigilância Ambiental em Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde.

• **Ione Pellegatti Lemonica**

Profa. Dra. Aposentada do Depto. de Farmacologia do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Campus de Botucatu, Especialista em Toxicologia da Reprodução.

• **Irene Videira de Lima**

Doutora em Toxicologia pela USP, Mestre em Análises Toxicológicas pela USP, Professora de Toxicologia do Curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Medicina do ABC – Fundação ABC, Perita Criminal do Núcleo de Toxicologia Forense do Instituto Médico Legal de São Paulo.

• **João Brasil Vita Sobrinho**

Médico Oftalmologista, Mestre em Oftalmologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp.

• **João Ferreira Galvão**

Doutor em Toxicologia pela USP, Professor Titular do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

• **José Luiz da Costa**

Mestre em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Doutorando em Química Analítica pelo Instituto de Química da USP, Perito Criminal do Núcleo de Análise Instrumental do Instituto de Criminalística do Estado de São Paulo, Professor das Disciplinas Análise Instrumental e Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Bioquímicas Oswaldo Cruz, São Paulo.

• **José Salvador Lepera**

Professor Doutor do Depto. de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP – Campus de Araraquara.

• **Karin Jannet Vera López**

Farmacêutica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Católica de Santa Maria, Arequipa – Peru, Doutora em Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

• **Karina Helena Moraes Cardozo**

Doutoranda do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Instituto de Química da USP.

• **Luciane Aparecida Faine**

Doutora do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

• **Maria das Graças Almeida**

Doutora em Farmacologia pela USP, Professora Associada do Depto. de Análises Clínicas e To-

- xicológicas do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- **Maria das Graças Silva de Jesus**
Perita Criminal Toxicologista do Núcleo de Toxicologia Forense do Instituto Médico Legal de São Paulo.
 - **Maria de Fátima Menezes Pedrozo**
Doutora em Saúde Pública pela USP (Saúde Ambiental), Mestre em Análises Toxicológicas – FCF/USP, Farmacêutica-Bioquímica pela FCF/USP, Professora de Toxicologia da Universidade Mackenzie e Toxicologista do Núcleo Análise Instrumental – Centro de Exames, Análises e Pesquisa do Instituto de criminalística de São Paulo.
 - **Maria Elisa Pereira Bastos de Siqueira**
Doutora em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e Professora Titular da Universidade Federal de Alfenas.
 - **Maria Helena Roquetti Humaytá**
Bióloga e Licenciada em Ciências Biológicas pela Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP – Campus de Ribeirão Preto.
 - **Maria Zilda Nunes Carrazza**
Farmacêutica-Bioquímica e Doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Chefe do Laboratório de Emergências Toxicológicas do Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo.
 - **Maurício Yonamine**
Professor Doutor do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Diretor do Laboratório de Análises Toxicológicas da USP (LAT-USP).
 - **Myrna Sabino**
Pesquisadora do Instituto Adolfo Lutz – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
 - **Nilda A. G. G. de Fernícola**
Farmacêutica-Bioquímica, Doutora em Toxicologia pela Universidade de Buenos Aires, Argentina. Assessora permanente em Toxicologia da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde.
 - **Paula Kujbida**
Mestre em Toxicologia e Análise Toxicológica pela USP, Doutoranda do Laboratório de Toxinas e Produtos Naturais de Algas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.
 - **Paulo Eduardo de Toledo Salgado**
Professor Titular do Depto. de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP – Campus de Araraquara.
 - **Pio Colepicolo**
Professor Titular do Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da USP.
 - **Regina Lúcia de Moraes Moreau**
Professora Doutora do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.
 - **Rosa Maria de Sá Trevisan**
Bióloga, especialista em Saneamento Ambiental e Mestre em Saúde Coletiva pela Unicamp.
 - **Rosemary Custódio Pedrosa**
Professora Doutora do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.
 - **Rúbia Kuno**
Farmacêutica-Bioquímica pela Faculdade de Farmácia e Odontologia de Ribeirão Preto da USP, Especialista em Engenharia de Controle de Poluição pela Faculdade de Saúde Pública da USP, Mestre em Saúde Pública, área de concentração Epidemiologia, Doutoranda em Ciências pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP e Gerente do Setor de Toxicologia Humana e Saúde Ambiental da Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental – CETESB (SP).
 - **Samuel Schvartsman**
Professor Associado do Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP.
 - **Sandra Helena P. Farsky**
Farmacêutica Industrial pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP Ribeirão Preto, Doutora em Ciências (Farmacologia) pelo Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, Professora Livre-Docente (Toxicologia) pelo Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.
 - **Sandra Scivoletto**
Doutora em Psiquiatria do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, Chefe do Ambulatório de Adolescentes do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência (SEPIA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, Orientadora de pós-graduação do Depto. de Psiquiatria da FMUSP, Coordenadora do Programa

Equilíbrio, da Prefeitura de São Paulo e do Instituto de Psiquiatria da FMUSP.

- **Sérgio Colacioppo**

Professor Associado de Higiene e Toxicologia Ocupacional da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e Diretor da Toxikón Higiene Industrial.

- **Silvia Berlanga de Moraes Barros**

Professora Titular do Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

- **Silvia de Oliveira Santos Cazenave**

Professora Dra. da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da PUC de Campinas, Professora Titular de Toxicologia, Perita Criminal do Laboratório de Toxicologia do Instituto de Criminalística de Campinas.

- **Silvia Regina Cavani Jorge Santos**

Professora Titular de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Chefe do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

- **Solange C. Davino**

Farmacêutica-Bioquímica e Doutora em Farmacologia pela Universidade de São Paulo.

- **Sônia Aparecida Dantas Barcia**

Farmacêutica Bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Farmacêutica Toxicologista do Centro do Controle de Intoxicações de São Paulo.

- **Taís Freire Galvão**

Farmacêutica-Bioquímica pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Coordenadora do Centro de Informações Toxicológicas do Amazonas – CIT/AM, Mestranda do Programa de Saúde baseada em Evidências da Unifesp.

- **Thais Guaratini**

Doutoranda em Bioquímica no Instituto de Química da USP, Mestre em Fármacos e Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP – Ribeirão Preto.

- **Tania Marcourakis**

Professora Doutora do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

- **Vania Rodríguez**

Mestre em Toxicologia e Análise Toxicológica pela USP, Doutoranda do Laboratório de Toxinas e Produtos Naturais de Algas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

- **Vera Lucia Lanchote**

Professora Titular de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP.

- **Virgínia Martins Carvalho**

Doutoranda em Toxicologia na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Mestre em Análises Toxicológicas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Guarulhos. Professora de Toxicologia da Faculdade de Farmácia e Bioquímica Oswaldo Cruz.

Prefácio

A terceira edição do Fundamentos de Toxicologia, otimizada e ampliada, foi feita com a mesma atenção e cuidado da primeira edição que deu a Seizi Oga o Prêmio Jabuti de melhor obra do ano de 1997, na área de Ciências Naturais e Medicina.

Para conhecer o livro, é preciso entender o autor, cuja principal motivação é o prazer de ensinar, a prática da didática, em aulas ou livros. Dos livros, vem a recompensa de elogios e agradecimentos de estudantes de todo o Brasil, pela objetividade e clareza que consegue transmitir nos seus textos. Orientou numerosos pós-graduandos, formando discípulos que se espalharam pelo país. Seu esmero no preparo das aulas e dos cursos da Universidade de São Paulo refletiu-se, por seis vezes, pelos seus alunos farmacêuticos, pela sua escolha como paraninfo e patrono.

A didática tem sólido suporte científico: Oga foi pioneiro em pesquisa em farmacocinética e metabolismo (citocromo P-450), desde a década de 1970, no Brasil e no Japão. Inerente ao campo de cinética, nas suas teses e em numerosos estudos publicados, pesquisou a toxicidade e a teratogenicidade de drogas. Por mérito, sua carreira universitária evoluiu naturalmente até a função de Professor Titular de Toxicologia e, por consenso de seus pares, Diretor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Mas, apesar dos títulos, meu amigo e parceiro científico Seizi Oga é na didática e no relacionamento com os alunos que mais se empolga.

Fundamentos de Toxicologia, o principal trabalho de Seizi Oga, traz toda a atualização científica necessária à obra, que é dedicada aos estudantes brasileiros dos cursos de farmácia.

São Paulo, janeiro de 2008.

Antonio Carlos Zanini

Prefácio da primeira edição

O risco de intoxicação por agentes químicos e físicos aumenta na proporção direta ao desenvolvimento da ciência e da tecnologia, que coloca à disposição da população um número cada vez maior de produtos, sejam eles alimentos, medicamentos, inseticidas ou derivados domissanitários.

A Toxicologia, uma ciência multidisciplinar, investiga os toxicantes sob vários aspectos, desde sua natureza, métodos de detecção, até os efeitos que causam em seres vivos. Portanto, é indiscutível a sua importância no contexto atual da Saúde Pública.

A disciplina de Toxicologia é ministrada tradicionalmente nos cursos de graduação de Farmácia, dando-se ênfase, em aulas práticas, à metodologia analítica. Na pós-graduação, a Universidade de São Paulo oferece cursos de mestrado, com enfoque voltado às Análises Toxicológicas, e de Doutorado, com orientação mais ampla sobre todos os tópicos da Toxicologia.

O presente livro, que constitui mais uma obra didática da série Zanini • Oga, foi idealizado por um grupo de professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e tem como objetivo básico contribuir para o ensino da Toxicologia. Assim, os temas pertinentes foram abordados de maneira simples, sucinta e atualizada, e na mesma sequência em que são ministrados, na maioria das Escolas de Farmácia do Brasil.

Como em todos os trabalhos deste porte, inevitavelmente surgirão, no decorrer de sua leitura, falhas cometidas involuntariamente pelo editor e seus colaboradores. Agradecemos, desde já, aos leitores que nos enviarem críticas e sugestões que contribuam para o aperfeiçoamento das futuras edições.

Somos particularmente gratos aos colegas, especialistas nas diversas áreas da Toxicologia, que colaboraram, em caráter voluntário, desenvolvendo capítulos ou dedicando-se à árdua tarefa da revisão do texto.

São Paulo, abril de 1996.

Seizi Oga

Agradecimentos

A disciplina de Toxicologia, que integra o currículo de graduação do curso de Farmácia, vem exercendo papel de grande importância na formação de farmacêuticos, tendo em vista a crescente exposição da população, no seu dia-a-dia, aos agentes tóxicos de natureza mais diversa. Através do conhecimento de propriedades de diferentes xenobióticos e aplicação de modernas técnicas analíticas, os toxicologistas prestam relevante serviço à saúde pública, auxiliando no diagnóstico e na prevenção de intoxicações.

A Toxicologia é uma ciência e, como tal, evolui rapidamente com o tempo, por vezes, mudando até alguns de seus conceitos básicos e métodos utilizados em suas pesquisas.

Lançamos esta terceira edição, incentivados pelos colegas, tendo como principal objetivo oferecer aos leitores, estudantes e profissionais da área de saúde, uma obra de fácil leitura, contendo achados mais recentes sobre os fundamentos de toxicologia e características de agentes físico-químicos que são nocivos ao sistema biológico.

A maioria dos colaboradores das edições anteriores continua nesta edição, a quem consignamos o nosso especial agradecimento pela sua renovada disposição e espírito de cooperação, revendo e atualizando seus capítulos, em tempo relativamente curto.

Agradecemos também aos novos colaboradores que vêm somar esforços, para o aprimoramento desta obra.

S. Oga
M.M.A. Camargo
J.A.O. Batistuzzo

Conteúdo

PARTE 1: BASES DA TOXICOLOGIA

1.1. Introdução à Toxicologia.....	1
<i>Seizi Oga e Maria Elisa Pereira Bastos de Siqueira</i>	
1.2. Toxicocinética.....	9
<i>Seizi Oga, Sandra Helena P. Farsky e Tania Marcourakis</i>	
1.3. Toxicodinâmica	27
<i>Seizi Oga, Sandra Helena P. Farsky e Tania Marcourakis</i>	
1.4. Radicais Livres e Antioxidantes	37
<i>Dulcineia Saes Parra Abdalla e Luciane Aparecida Faine</i>	
1.5. Avaliação da Toxicidade.....	59
<i>Silvia Berlanga de M. Barros e Solange C. Davino</i>	
1.6. Avaliação do Risco	71
<i>Cristiana Leslie Corrêa, Herling Gregório A. Alonzo e Rosa Maria de Sá Trevisan</i>	
1.7. Mutagênese e Carcinogênese	81
<i>Gláucia Maria Machado-Santelli e Fábio Siviero</i>	
1.8. Toxicologia da Reprodução	101
<i>Ione Pellegatti Lemonica</i>	
1.9. Controle Terapêutico	115
<i>Silvia Regina Cavani Jorge Santos, Vera Lucia Lanchote, Cristina Sanches e Karin Jannet Vera López</i>	

PARTE 2: TOXICOLOGIA AMBIENTAL

2.1. Ecotoxicologia.....	125
<i>Thais Guaratini, Karina Helena Morais Cardozo, David Domingues Pavanelli, Pio Colepicolo e Ernani Pinto</i>	
2.2. Poluentes da Atmosfera	143
<i>Danielle Palma de Oliveira e Fabio Kummrow</i>	
2.3. Domissanitários e Plantas Ornamentais	165
<i>Samuel Schvartsman</i>	
2.4. Materiais Radioativos e Radiação Ionizante	175
<i>Edmundo Garcia Agudo</i>	
2.5. A Qualidade do Ar nos Ambientes Internos	189
<i>Maria Helena Roquetti Humaytá e Nilda A. G. G. de Fernicola</i>	

2.6. Contaminantes da Água e do Solo.....	199
<i>Maria de Fátima Pedrozo e Rúbia Kuno</i>	
2.7. Cianobactérias e Microalgas Tóxicas em Ambientes Aquáticos	225
<i>Paula Kujbida, Vania Rodríguez e Ernani Pinto</i>	

PARTE 3: TOXICOLOGIA OCUPACIONAL

3.1. Monitoramento Ambiental e Biológico	241
<i>Henrique V. Della Rosa, Maria Elisa Pereira Bastos Siqueira e Sergio Colacioppo</i>	
3.2. Agentes Metemoglobinizantes	261
<i>José Salvador Lepera</i>	
3.3. Solventes Orgânicos	275
<i>Edna Maria Alvarez Leite</i>	

PARTE 4: TOXICOLOGIA SOCIAL E MEDICAMENTOS

4.1. Fármacos e Drogas que Causam Dependência.....	325
<i>Regina Lúcia de Moraes Moreau</i>	
4.2. Opiáceos e Opióides	337
<i>Georgino Honorato de Oliveira e Márcia Maria de Almeida Camargo</i>	
4.3. Estimulantes do Sistema Nervoso Central	353
<i>Alice A. da Matta Chasin, Erasmo Soares da Silva e Virginia Martins Carvalho</i>	
4.4. Barbitúricos e Benzodiazepínicos	375
<i>Maria das Graças Almeida e Irene Videira de Lima</i>	
4.5. Etanol.....	389
<i>Sandra Scivoletto, André Malbergier e Adriana Pileggi</i>	
4.6. Inalantes.....	405
<i>Maria de Fátima M. Pedroso e Maria das Graças Silva de Jesus</i>	
4.7. Tabaco.....	419
<i>João Ferreira Galvão, Taís Freire Galvão e Regina Lúcia de Moraes Moreau</i>	
4.8. Cannabis.....	433
<i>Regina Lúcia de Moraes Moreau</i>	
4.9. Alucinógenos.....	447
<i>Silvia de Oliveira Santos Cazenave e José Luiz da Costa</i>	
4.10. Dopagem no Esporte	465
<i>Maurício Yonamine e Daniela Mendes Louzada de Paula</i>	
4.11. Esteróides Anabólicos Androgênicos.....	481
<i>Rosemary Custódio Pedrosa</i>	
4.12. Dopagem nos Esportes por Diuréticos	497
<i>Angélica Yoshiy</i>	

4.13. Dopagem nos Esportes por Cafeína	507
<i>Rosemary Custódio Pedroso</i>	
4.14. Intoxicações por Medicamentos	521
<i>Darcileia Alves do Amaral, Edna Maria Miello Hernandez e</i> <i>Sônia Aparecida Dantas Barcia</i>	
4.15. Antiinflamatórios	535
<i>Carlos Alberto Tagliati</i>	
4.16. Análises Toxicológicas de Emergência	553
<i>Maria Zilda Nunes Carrazza</i>	
4.17. Toxicologia Ocular	563
<i>José Antonio de Oliveira Batistuzzo, João Brasil Vita Sobrinho e</i> <i>Acácio Alves de Souza Lima Filho</i>	
PARTE 5: TOXICOLOGIA DE ALIMENTOS	
5.1. Metais em Alimentos	577
<i>Paulo Eduardo de Toledo Salgado</i>	
5.2. Micotoxinas em Alimentos	609
<i>Myrna Sabino</i>	
5.3. Praguicidas	621
<i>Herling Gregório A. Alonzo e Cristina Leslie Corrêa</i>	
ÍNDICE	643

PARTE 1

Bases da Toxicologia

1.1.

Introdução à Toxicologia

Seizi Oga e Maria Elisa P. B. de Siqueira

SUMÁRIO

- | | |
|---|---|
| 1. História | 4. Divisão e finalidades da toxicologia |
| 2. Conceitos básicos | 5. Áreas de atuação |
| 3. Relação da Toxicologia com outras ciências | 6. Bibliografia |
-

1. HISTÓRIA

A história da Toxicologia acompanha a própria história da civilização, pois, desde a época mais remota, o homem possuía conhecimento sobre os efeitos tóxicos de venenos animais e de uma variedade de plantas tóxicas. Assim, apesar da falta de registros nos primórdios da humanidade, a Toxicologia é uma das ciências práticas mais antigas. O poder aniquilador de venenos era, freqüentemente, utilizado como instrumento de caça ou como arma contra os inimigos.

Um dos documentos mais antigos, o Papiro de Ebers (1500 a.C.), de origem egípcia, registra uma lista de cerca de 800 ingredientes ativos, incluindo metais do tipo chumbo e cobre, venenos de animais e diversos vegetais tóxicos. **Hippocrates** (460-364 a.C.), **Theophrastus** (370-287 a.C.), **Dioscorides** (40-90 d.C.), entre outros, contribuíram muito para a identificação de novos agentes tóxicos e terapêuticos.

Na antiguidade, o veneno foi muito utilizado com fins políticos. Provavelmente, o caso mais conhecido do uso de veneno em execuções do estado foi o de Sócrates (470-399 a.C.), condenado à morte pela ingestão de extrato de cicuta.

A primeira classificação de venenos, em animais, vegetais e minerais, se deve a Dioscorides, médico grego que trabalhava na corte do imperador romano Nero. O ópio, a cicuta, o acônito e os *digitalis* estavam entre os agentes tóxicos obtidos do reino vegetal, enquanto os venenos de víboras, sapos e salamandras representavam os agentes do reino animal. Entre as substâncias de origem mineral citavam-se o arsênio, o chumbo, o cobre e o antimônio. Dioscorides recomendava o uso de eméticos em casos de envenenamento e as ventosas nas picadas de cobras.

Mitridates (120-63 a.C.), provavelmente, foi o primeiro a realizar experiências toxicológicas. O rei do Ponto, no século II a.C., temendo ser envenenado, testava em seus escravos vários tipos de venenos, na tentativa de encontrar seus antídotos. De seus experimentos resultou o *Mithridaticum*, uma mistura que continha basicamente gordura de víbora e enxofre e utilizada como tônico e poderoso antídoto. O raciocínio que conduzia seus atos era simples: a gordura de víbora, por exemplo, era tida como dotada de ação protetora, uma vez que a víbora era resistente ao seu próprio veneno. O termo mitridático designava o fenômeno de tolerância adquirida. A mistura resistiu ao tempo, com algumas alterações na sua composição e, ainda na Idade Média, era utilizada com o nome de *Theriaca*. **Nicandro** (204-135 a.C.) descreve a ação de muitos venenos em seus dois poemas intitulados *Theriac* e *Alexipharmaca* descrevendo sobre a toxicidade de vários venenos

e o antidotismo. A raiz do *heléboro* foi citada como agente terapêutico no tratamento da loucura e como veneno de flechas. As plantas pertencentes à família *Solanaceae*, particularmente o estramônio e a beladona, foram designadas *mandrágoras*.

Em Roma, o uso indiscriminado de venenos ganhou proporções epidêmicas durante o século IV a.C. e este uso em larga escala prosseguiu até que Sulla elaborou a *Lex Cornelia* (cerca de 82 a.C.), que parece ter sido a primeira lei para punir os envenenadores.

A Toxicologia evoluiu lentamente e mesmo nos séculos XVII e XVIII os métodos de estudo eram muito empíricos.

Avicena (*Abu Ali Husain ibn Abdullah ibn Sina*) (980-1037) deu sua contribuição à Toxicologia, com as discussões sobre mecanismos de ação de venenos, incluindo neurotoxicidade e efeitos metabólicos. Ele recomendava a pedra de bezoar (concreções biliares de bode) como antídoto e preventivo de doenças. A eficácia da pedra de bezoar foi testada por Paré, com a permissão do rei Carlos IX, em um pobre prisioneiro, condenado à morte, que recebeu concomitantemente o bicloreto de mercúrio e o antídoto universal. A vítima acabou morrendo após terrível sofrimento.

As pedras preciosas, igualmente, eram tidas como excelentes antídotos. As pedras de maior valor era atribuído maior efeito curativo. Assim, a ametista era indicada para intoxicações por bebidas alcoólicas e o topázio na prevenção de morte súbita.

Durante o obscurantismo científico da Idade Média e até os primórdios do Renascimento, os envenenamentos eram aceitos pela sociedade européia como risco "normal" da vida cotidiana. Entretanto, alguns conhecimentos científicos em toxicologia foram gerados pelos árabes. Assim, a medicina árabe desenvolveu métodos químicos — destilação, sublimação e cristalização — para a preparação de extratos medicamentosos, aplicados também aos venenos. Um médico expoente desta época foi **Maimonides** (Moses ben Maimon, 1135-1204) que escreveu um tratado, *Poisons and their Antidotes*, sobre o tratamento de envenenamento por cobras, insetos e cachorros loucos, chamando a atenção para o efeito protetor do leite, manteiga e gorduras, ao retardar a absorção intestinal de venenos.

No início do Renascimento, envenenadores tornaram comum o uso de veneno, na Itália, com finalidade criminal. Nesta época destaca-se madame *Toffana*, que preparava cosméticos a base de arsênio. Na França, a *Marquesa de Brinvilliers* foi uma das mais conhecidas envenenadoras, testando suas "receitas", e anotando seus efeitos, eficácia, locais mais atingidos, entre outros. *La Voisine* (Catherine Deshayes), "trabalhava"

como envenenadora, comercializando seus serviços. Luís XIV estabeleceu então uma comissão judicial especial para punir envenenadores, a *Chambre Ardente*, que teve um expressivo papel na diminuição do uso do veneno com finalidade criminal.

Uma figura de grande importância na medicina, assim como na história da ciência, Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim – **Paracelsus** (1493-1541), desenvolveu estudos e idéias, revolucionárias na época, envolvendo a farmacologia, a toxicologia e a terapêutica, sendo que vários princípios permanecem ainda válidos, principalmente seu postulado mais conhecido “todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja um veneno. A dose correta diferencia o veneno do remédio”. Ainda que a nocividade do trabalho em minas de extração de metais tenha sido descrita antes (Ellenbog, 1480), o trabalho de Paracelsus, publicado em 1567, *On the miner's sickness and other diseases of miners*, foi o estudo mais completo até então realizado em Toxicologia Ocupacional, já citando não apenas a sintomatologia e o tratamento, mas também discorrendo sobre a prevenção de doenças associadas ao trabalho. Estudos nesta área foram posteriormente desenvolvidos por Bernardino **Ramazzini** que em 1700 publicou o livro *Discourse on the diseases of workers*, que marca o início do desenvolvimento da Medicina e Toxicologia Ocupacional.

Estudos realizados com venenos de serpentes por **Fontana** (1720-1805) valeram-lhe o título de fundador da Toxicologia Moderna. Outros cientistas, tais como Magendie, Orfila, Caventou e Bernard contribuíram de forma extraordinária ao progresso da Toxicologia Mecânica, com seus estudos por métodos científicos e sistemáticos.

Magendie (1783-1855), médico e fisiologista experimental, demonstrou o funcionamento de nervos espinhais, estudou o fluxo sanguíneo e os fenômenos de deglutição e vômito. Introduziu a estricnina, o iodo, o brometo e o ópio na medicina. Descreveu os mecanismos de ação da estricnina e da emetina, incluindo a dinâmica de movimento através de membranas. Seu mais famoso discípulo, **Claude Bernard** (1813-1878), iniciou a carreira como assistente de Magendie e com ele estudou a fisiologia normal e patológica. Sua grande contribuição à toxicologia foi a introdução do conceito de toxicidade de substâncias em órgãos-alvo; o estudo do *curare* (veneno de flechas), desenvolvido por Bernard, permitiu o esclarecimento de seu mecanismo de ação sobre a placa terminal de músculos estriados e sua aplicação em pacientes durante a anestesia cirúrgica.

Dando seqüência aos trabalhos de Bernard, **Rognetta** (1800-1857) descreveu os mecanismos de ação de vários agentes tóxicos, especialmente do arsênio.

Igualmente, **Ehrlich** (1854-1915) teve atuação destacada no cenário científico, pela sua dedicação ao estudo dos mecanismos de ação de agentes tóxicos (toxicodinâmica) e de fármacos (farmacodinâmica). Propôs a teoria de que as substâncias ativas teriam no organismo pontos específicos de ataque, ou regiões mais sensíveis dos tecidos, onde ocorreriam as interações químico-biológicas. Ele identificou posteriormente vários receptores e se tornou o fundador da teoria de receptores.

Algumas técnicas analíticas foram introduzidas na Toxicologia por Joseph Jacob **Plenck** (1739-1807), para identificar e quantificar os agentes tóxicos em tecidos, na tentativa de comprovar as causas de envenenamentos. Portanto, da aplicação de método analítico em toxicologia surge a Toxicologia Forense.

A obra escrita por Mathieu **Orfila** (1787-1853), *Traité de toxicologie*, realça a importância da combinação de Toxicologia Forense, Clínica e Química Analítica. Foi o primeiro toxicologista a usar, sistematicamente, material de autópsia e análise química como prova legal de envenenamentos. Em suas experiências, Orfila administrava doses conhecidas de agentes tóxicos em animais e observava cuidadosamente os efeitos produzidos, examinando, em seguida, os órgãos e efetuando análise dos agentes em diferentes tecidos e fluidos. A observação da variação dos efeitos bem como do nível alcançado nos tecidos, em função da dose, permitiu-lhe concluir que os agentes tóxicos são absorvidos pelo trato gastrointestinal. Suas investigações permitiram ainda relacionar certos sintomas com as lesões específicas causadas em tecidos.

Frederick **Accum** (1769-1838) foi o pioneiro na aplicação da Química Analítica para a detecção de contaminantes em alimentos e preparações farmacêuticas.

O século XX caracterizou-se pelo grande avanço tecnológico no campo da síntese química. Milhares de novos compostos foram sintetizados para diversos fins, tais como farmacêuticos (fármacos, excipientes), alimentares (conservantes, corantes, flavorizantes) e agrícolas (praguicidas, herbicidas). O contato do homem com esses agentes tem provocado inúmeros casos de intoxicação. Em 1937, houve morte de centenas de pacientes tratados com sulfanilamida. A intoxicação foi causada pelo solvente, dietilenoglicol, utilizado na preparação do elixir de sulfanilamida. No final da década de 1950, várias crianças foram vítimas de grave acidente ocorrido pela utilização de talidomida pelas mulheres no período de gestação. A talidomida é potencialmente teratogênica aos fetos, principalmente nos primeiros meses de desenvolvimento.

Após a Segunda Guerra Mundial, a Toxicologia experimentou notável desenvolvimento, principalmente a partir da década de 1960, deixando de ser a ciência envolvida apenas com o aspecto forense. Hoje a ênfase é voltada à avaliação da segurança e risco na utilização de substâncias químicas, como também à aplicação de dados gerados em estudos toxicológicos como base para o controle regulatório de substâncias químicas no alimento, no ambiente, nos locais de trabalho, entre outros. Os estudos da carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade, assim como os aspectos preventivos, preditivos e comportamentais de substâncias químicas são alguns exemplos de tópicos da toxicologia contemporânea.

As autoridades governamentais de vários países decidiram tornar obrigatórios os testes de toxicidade de todos os medicamentos, previamente ao seu registro junto aos Órgãos competentes. No Brasil, a Resolução 1/88 do Conselho Nacional de Saúde estabeleceu normas a serem seguidas para os ensaios pré-Clinicos e Clínicos. A obrigatoriedade de ensaios toxicológicos é hoje válida também para as substâncias pertencentes a outras categorias, tipo praguicidas, domissanitários e aditivos alimentares, com as quais o homem entra em contato como usuário ou durante o processo de fabricação; sua regulamentação é feita principalmente pelo Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura e Ibama – Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis.

Assim, a Toxicologia é hoje uma verdadeira ciência social, cujo estudo visa propor maneiras seguras de se expor às substâncias químicas, permitindo que o homem se beneficie das conquistas da atual era tecnológica.

2. CONCEITOS BÁSICOS

A **Toxicologia** é a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações de substâncias químicas com o organismo, sob condições específicas de exposição. Assim, a Toxicologia é a ciência que investiga experimentalmente a ocorrência, a natureza, a incidência, os mecanismos e os fatores de risco dos efeitos deletérios de agentes químicos. Os efeitos tóxicos variam desde os considerados leves, como a irritação dos olhos, até respostas mais sérias, como o dano hepático ou renal, podendo ser tão graves quanto incapacitação permanente de um órgão, como a cirrose ou o câncer.

De fato, é difícil conceituar **efeito nocivo**, isto é, a partir de que ponto determinado efeito biológico passa a ser considerado *nocivo*. De acordo com a National Academy of Sciences, um efeito é considerado nocivo se:

- ao ser produzido numa exposição prolongada resulte em transtornos da capacidade funcional e/ou da capacidade do organismo em compensar nova sobrecarga;
- diminui perceptivelmente a capacidade do organismo de manter sua homeostasia, quer sejam efeitos reversíveis ou irreversíveis;
- aumenta a suscetibilidade aos efeitos indesejáveis de outros fatores ambientais tais como os químicos, os físicos, os biológicos ou os sociais.

Entende-se por **agente tóxico** ou **toxicante** a entidade química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando seriamente uma função ou levando-o à morte, sob certas condições de exposição. **Veneno** é hoje um termo de uso popular utilizado para designar a substância química, ou mistura de substâncias químicas, que provoca a intoxicação ou a morte com baixas doses, como também reservado, segundo alguns autores, especificamente para designar substâncias provenientes de animais, nos quais teriam importantes funções de autodefesa ou de predação, como é o caso do veneno de cobra, de abelha etc.

O conceito de toxicante envolve um aspecto quantitativo e outro qualitativo. O toxicante no aspecto quantitativo significa que praticamente toda substância, perigosa em certas doses, pode ser desprovida de perigo em doses muito baixas. Como, por exemplo, o cloro de vinila, que é um potente hepatotóxico em doses elevadas, é um carcinógeno em exposição prolongada a baixas doses e, aparentemente, desprovido de efeito nocivo em doses muito baixas. No aspecto qualitativo, pode-se considerar que uma substância nociva para uma espécie ou linhagem, pode ser desprovida de perigo para outra espécie, como por exemplo, o tetracloreto de carbono, altamente hepatotóxico para várias espécies, incluindo o homem, é relativamente seguro para frangos. Outras condições da exposição ao xenobiótico também interferem no aparecimento ou não do efeito nocivo, como a via de introdução, a duração e a frequência da exposição, entre outras.

Droga é toda substância capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, utilizada com ou sem intenção de benefício do organismo receptor. Difere do **fármaco**, pois este é definido como sendo toda substância de estrutura química definida, capaz de modificar ou explorar o sistema fisiológico ou estado patológico, em benefício do organismo receptor. Assim, a *Cannabis sativa* (maconha) seria uma droga e o seu principal constituinte psicoativo, o Δ^9 – tetraidrocannabinol, um fármaco. Entretanto, a palavra droga tem aceitação popular para designar fármacos, medicamentos, matéria-prima de medicamentos e toxicantes.

Antídoto é um agente capaz de antagonizar os efeitos tóxicos de substâncias.

A propriedade de agentes tóxicos de promoverem injúrias às estruturas biológicas, por meio de interações físico-químicas, é chamada **toxicidade**. Portanto, a toxicidade é a capacidade inerente e potencial do agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. A toxicidade raramente pode ser definida como um evento molecular único; preferentemente, envolve uma cascata de eventos que se iniciam com a exposição, seguida de distribuição e biotransformação e terminando em interações com macromoléculas (como o DNA ou proteínas) e a expressão de um *end point* para o efeito nocivo. Esta sequência pode ser atenuada pela excreção e reparo. A medida da toxicidade é complexa, pode ser aguda ou crônica, e variar de um órgão para outro, assim também com a idade, genética, gênero, dieta, condição fisiológica ou estado de saúde do organismo. O fator mais importante na toxicidade maior ou menor de uma substância química, em humanos, é a variação genética, em oposto aos animais de experimentação, em que este fator pode ser controlado. Assim, a medida simples da DL50 é altamente dependente do controle rigoroso das variáveis. Como resultado, os valores da DL50 variam marcadamente de um laboratório para outro.

Ação tóxica é a maneira pela qual um agente tóxico exerce sua atividade sobre as estruturas teciduais. Toxicidade deve ser diferenciada de *risco*, termo que traduz a probabilidade estatística de uma substância química provocar efeitos nocivos em condições definidas de exposição. Assim, uma substância pode apresentar elevada toxicidade (avaliada pelo teste da DL50) e baixo risco, isto é, baixa probabilidade de causar intoxicações nas condições em que é utilizada.

A **intoxicação** é a manifestação dos efeitos tóxicos. É um processo patológico causado por substâncias químicas endógenas ou exógenas e caracterizado por desequilíbrio fisiológico, em consequência das alterações bioquímicas no organismo. Esse processo é evidenciado por sinais e sintomas ou mediante exames laboratoriais.

Xenobiótico é o termo usado para designar substâncias químicas estranhas ao organismo. Agentes poluentes da atmosfera e metais do tipo chumbo e mercúrio são xenobióticos, desde que não possuam papel fisiológico conhecido. Em Toxicologia também é considerado xenobiótico a substância química estranha *quantitativamente* ao organismo, como por exemplo, o manganês, elemento normalmente presente e necessário ao organismo, que em condições de exposição elevada pode provocar intoxicação grave, às vezes irreversível, em trabalhadores.

Dependendo das condições de exposição, toda substância pode agir como toxicante, causando efeito nocivo ao ser vivo. Inclusive, todos os medicamentos possuem, em menor ou maior grau, propriedades tóxicas, provocando efeitos adversos, sendo a dose um dos fatores preponderantes que determinam a intoxicação. À medida que aumenta a dose, os efeitos adversos dos medicamentos se acentuam.

Os complexos eventos envolvidos na intoxicação, desde a exposição do organismo ao toxicante até o aparecimento de sinais e sintomas, podem ser desdobrados, para fins didáticos, em quatro fases, ditas fases de intoxicação.

- a) **Fase de exposição.** É a fase em que as superfícies externa ou interna do organismo entram em contato com o toxicante. É importante considerar, nesta fase, a dose ou a concentração do xenobiótico, a via de introdução, a frequência e a duração da exposição, as propriedades físico-químicas das substâncias, assim como a susceptibilidade individual. Todos estes fatores condicionam a *disponibilidade química* do xenobiótico, ou seja, a fração do mesmo disponível para a absorção.
- b) **Fase toxicocinética.** Inclui todos os processos envolvidos na relação entre a absorção e a concentração do agente tóxico nos diferentes tecidos do organismo, através dos deslocamentos da substância no organismo. Intervêm nesta fase absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e os processos de excreção de substâncias químicas. As propriedades físico-químicas dos toxicantes determinam o grau de acesso aos órgãos-alvo, assim como a velocidade de sua eliminação do organismo. O balanço destes movimentos é que condiciona a *biodisponibilidade* da substância.
- c) **Fase toxicodinâmica.** Compreende a interação entre as moléculas do toxicante e os sítios de ação, específicos ou não, dos órgãos e, conseqüentemente, o aparecimento de desequilíbrio homeostático.
- d) **Fase clínica.** É a fase em que há evidências de sinais e sintomas, ou ainda alterações patológicas detectáveis mediante provas diagnósticas, caracterizando os efeitos nocivos provocados pela interação do toxicante com o organismo.

A toxicologia visa, além de avaliar as lesões causadas no organismo por toxicantes, investigar os mecanismos envolvidos no processo. Procura também identificar e quantificar as substâncias tóxicas

presentes nos fluidos biológicos e determinar seus níveis toleráveis no organismo. Esses conhecimentos, sem dúvida, são de fundamental importância na instituição de uma terapêutica segura de pacientes intoxicados e no estabelecimento de medidas que possam prevenir as intoxicações. O estudo dos mecanismos de ação tóxica é desenvolvido através de ensaios biológicos, utilizando diversas espécies animais e diferentes modelos experimentais.

3. RELAÇÃO DA TOXICOLOGIA COM OUTRAS CIÊNCIAS

A Toxicologia é uma ciência muito eclética e contribui significativamente para o desenvolvimento de outras ciências e atividades humanas diversas. Por um lado, ela necessita conhecimentos, métodos e conceitos filosóficos de algumas ciências para sua atuação, como da química, bioquímica, patologia, fisiologia, epidemiologia, imunologia, ecologia, biofísica e, mais recentemente, da biologia molecular.

A sua contribuição é decisiva para o desenvolvimento das ciências, como a medicina forense, a toxicologia clínica, a farmácia, a farmacologia, saúde pública e higiene industrial. Também contribui para a medicina veterinária e alguns aspectos importantes da agricultura, como no desenvolvimento e uso seguro de praguicidas. Nos anos mais recentes, sua contribuição para as ciências ambientais vem ganhando importância.

Métodos toxicológicos, tanto de análise dos agentes quanto de avaliação das lesões causadas em seres vivos, servem de importantes subsídios para a Farmacologia, que estuda especificamente os agentes terapêuticos e diagnósticos. Reciprocamente, os métodos farmacológicos são de utilidade na elucidação dos mecanismos de ação de agentes tóxicos. Portanto, há uma estreita relação entre a Toxicologia e a Farmacologia e muitas das áreas de atuação são comuns às duas especialidades.

4. DIVISÃO E FINALIDADES DA TOXICOLOGIA

A Toxicologia abrange uma vasta área de conhecimentos, na qual atuam profissionais de diversas formações. Ela pode ser dividida, de acordo com os diferentes campos de trabalho, em **Toxicologia Analítica** ou **Química**, **Toxicologia Clínica** ou **Médica** e **Toxicologia Experimental**.

A **Toxicologia Analítica** trata da detecção do agente químico ou de algum outro parâmetro relacionado à exposição ao tóxico, em substratos tais como fluidos orgânicos, alimentos, água, ar, solo, entre outros, com o objetivo precípuo de *prevenir* ou *diagnosticar as intoxicações*. A toxicologia analítica

busca métodos exatos, precisos, de sensibilidade adequada para a identificação inequívoca do tóxico, ou para observar alterações bioquímicas funcionais do organismo. O domínio de química analítica e de instrumentação é de fundamental importância no exercício dessa modalidade.

No *aspecto forense*, as análises toxicológicas são usadas na detecção e identificação de agentes tóxicos para fins médico-legais em material biológico ou em materiais diversos como água, alimentos, medicamentos, drogas comercializadas no mercado ilícito, entre outras, envolvidas em ocorrências policiais/legais.

A toxicologia analítica é também importante no *monitoramento terapêutico*, ou acompanhamento de pacientes submetidos ao tratamento prolongado com alguns tipos de medicamentos, especialmente os de baixo índice terapêutico, mediante determinação sistemática ou periódica do fármaco em material biológico, notadamente em plasma. A monitorização visa efetuar correção de doses, se necessário, durante a farmacoterapia, para obtenção de eficácia terapêutica com ausência, ou baixo risco, de intoxicação. O *monitoramento biológico* da exposição ocupacional às substâncias químicas é também aplicação das análises toxicológicas na detecção de tóxico, seus metabólitos ou qualquer alteração de parâmetros bioquímicos, em material biológico proveniente de indivíduos expostos ocupacionalmente, objetivando a prevenção de intoxicações. Outra aplicação de importância é no *controle antidopagem* em competições esportivas, em que, mediante métodos analíticos apropriados, investiga-se a presença de substâncias, cujo uso é vedado pela legislação esportiva. O *diagnóstico laboratorial da intoxicação, aguda ou crônica*, representa uma importante ferramenta para o médico que atende o paciente, auxiliando-o na escolha do melhor tratamento como também no acompanhamento do paciente intoxicado. Exames toxicológicos que visam o *controle da farmacodependência* devida ao uso de drogas psicoativas, ilícitas ou não vêm crescendo acentuadamente nos últimos anos, constituindo outra importante aplicação das análises toxicológicas. Análises em outros substratos como a água, alimentos, ar, solo, entre outros, também são designadas de toxicológicas, desde que a finalidade seja a prevenção ou o diagnóstico de intoxicações.

O atendimento do paciente exposto ao tóxico ou do intoxicado, para prevenir ou diagnosticar a intoxicação e aplicar-lhe uma terapêutica específica, é da competência dos profissionais que se dedicam à **Toxicologia Clínica ou Médica**. Os toxicologistas analíticos, juntamente com o corpo clínico, desempenham relevante papel no diagnóstico das intoxicações e na identificação dos agentes tóxicos, por meio de análises laboratoriais, clínicas e toxicológicas.

A **Toxicologia Experimental** desenvolve estudos para a elucidação dos mecanismos de ação dos agentes tóxicos sobre o sistema biológico e para avaliação dos efeitos decorrentes dessa ação. A avaliação da toxicidade de substâncias é feita, utilizando diferentes espécies animais, seguindo as rigorosas normas preconizadas pelos Órgãos Reguladores do país. O estudo dos efeitos nocivos causados por certos agentes do tipo praguicidas e herbicidas ao meio ambiente constitui uma modalidade da Toxicologia, a **Ecotoxicologia**. As agressões ecológicas por agentes tóxicos são avaliadas, testando-os em algas, bactérias, dafnias, abelhas, minhocas, peixes e outras espécies que integram a fauna e a flora de cada localidade.

As **finalidades** do estudo da Toxicologia, qualquer que seja o ramo considerado, são o *diagnóstico*, o *tratamento* e, principalmente, a *prevenção* das intoxicações. O **objeto de estudo** desta ciência é a intoxicação.

5. ÁREAS DE ATUAÇÃO

No âmbito da Toxicologia, distinguem-se várias áreas de atuação de acordo com a natureza do agente ou a maneira como este atinge o sistema biológico. Destacam-se, entre outras, as áreas de Toxicologia Ambiental, Ocupacional, de Alimentos, de Medicamentos e Cosméticos e Social.

A **Toxicologia Ambiental** é a área da Toxicologia em que se estuda os efeitos nocivos causados pela interação de agentes químicos contaminantes do ambiente – água, solo, ar – com os organismos humanos.

A **Toxicologia Ocupacional** dedica-se ao estudo dos efeitos nocivos produzidos pela interação dos agentes químicos presentes no ambiente de trabalho com os indivíduos a eles expostos.

A **Toxicologia de Alimentos** estuda os efeitos nocivos provocados por substâncias químicas presentes em alimentos, para definir as condições em que os alimentos podem ser ingeridos sem causar danos ao organismo.

A **Toxicologia de Medicamentos e Cosméticos** é a área em que se estudam os efeitos nocivos produzidos pela interação de medicamentos ou cosméticos com o organismo, decorrentes de uso inadequado ou da suscetibilidade individual.

A **Toxicologia Social** estuda os efeitos nocivos decorrentes do uso não médico de drogas ou fármacos, causando prejuízo ao próprio indivíduo e à sociedade.

Em cada uma dessas áreas, vários aspectos da Toxicologia podem ser abordados como, por exemplo, forense ou legal, pediátrico, econômico, regulatório e mecanístico, descritivo, entre outros.

A Toxicologia é uma ciência proeminentemente aplicada e que objetiva melhorar a qualidade de vida e a saúde do ambiente, sendo uma ciência de inegável importância social no mundo contemporâneo. Seu campo de atuação expandiu enormemente nas últimas décadas, tornando-se uma ciência cujos conhecimentos são importantes para a tomada de decisões relativas à regulamentação de substâncias químicas que contribuem para garantir a sobrevivência do homem e do planeta. Seu conhecimento é indispensável ao trabalho dos profissionais que se dedicam tanto às áreas de ciências biológicas quanto às de exatas e humanas.

Em face da complexidade e da amplitude do campo da Toxicologia, faz-se sempre necessário um trabalho conjunto de profissionais com diferentes formações básicas na resolução de problemas que envolvam substâncias tóxicas.

6. BIBLIOGRAFIA

- ARIENS, E.J.; SIMONIS, A.M.; OFFERMEIER, J. *Introductions to General Toxicology*. New York: Academic Press, 1976. p. 13-19.
- CASTRO, J.A. Toxicologia Básica. Mecanismos de Toxicidad y Sus Aplicaciones. *Acta Bioq. Clin. Latinoamericana*, v.2, 1993. p.197-206.
- CHARBERLANI, J. *Analysis of Drugs in Biological Fluids*. Florida: CRC Press, 1987. 219p.
- FERNÍCOLA, N.A.G.; JANGE, P. *Nociones Basicas de Toxicologia*. Metepec: ECO/OPS, 1985. p.3-7.
- HODGSON, E. Introduction to Toxicology. In: HODGSON, E. *A Textbook of Modern Toxicology*. 3.ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2004. p.3-9.
- JAMES, R.C.; ROBERTS, S.M.; WILLIAMS, P.L. General principles of toxicology. In: WILLIAMS, P.L.; JAMES, R.C.; ROBERTS, S.M. *Principles of toxicology: environmental and industrial applications*. 2.ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2000. p.18-48 (606 p).
- KENAKIN, T. *Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interaction*. 2.ed. New York: Raven, 1993. 483p.
- KLAASEN, C. D. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6.ed. New York: McGraw Hill, 2001. p. 3-10.
- MORAES, E.C.F.; SZNELWAR, R.B.; FERNÍCOLA, N.A.G.G. *Manual de Toxicologia Analítica*. São Paulo: Ed. Roca, 1991.
- TIMBRELL, J.A. *Introduction to Toxicology*. 2.ed. Philadelphia: Taylor & Francis, 1999. p.1-5.
- VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; DE LUCIA, R.; OGA, S. *Farmacologia Integrada*. v.1 Principios Básicos. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1v, 1988. 463p.
- VEGA, P.V.; FLORENTINO, M.C.B.L. *Toxicologia de Alimentos*. Instituto Nacional de Salud Publica: México, 2000. p.1-5.
- ZANINI, A.C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 5.ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1994. 739p.
- ZBINDEN, G. *Progress in Toxicology*. v.2. New York: Springer-Verlag, 1976. 117p.

1.2.

Toxicocinética

Seizi Oga, Sandra Helena P. Farsky e Tania Marcourakis

SUMÁRIO

- | | |
|---|--|
| 1. Introdução | 5.1.1. Reações de fase I |
| 2. Mecanismo de transporte através de membranas | 5.1.2. Reações de fase II |
| 3. Absorção | 5.1.3. Reações extra-hepáticas |
| 3.1. Absorção dérmica | 5.2. Fatores que modificam a biotransformação |
| 3.2. Absorção pela via respiratória | 5.2.1. Fatores internos |
| 3.3. Absorção oral | 5.2.2. Fatores externos |
| 3.4. Absorção por outras vias | 6. Excreção |
| 4. Distribuição | 6.1. Excreção renal |
| 4.1. Volume de distribuição | 6.2. Excreção pelo trato digestivo |
| 4.2. Ligação de agentes tóxicos às proteínas | 6.3. Excreção pelos pulmões |
| 4.3. Barreiras biológicas | 6.4. Excreção por outras vias |
| 5. Biotransformação | 7. Parâmetros biológicos indicadores da eliminação |
| 5.1. Tipos de reações | 8. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

A toxicocinética é o estudo da relação entre a quantidade de um agente tóxico que atua sobre o organismo e a concentração dele no plasma, relacionando os processos de absorção, distribuição e eliminação do agente, em função do tempo (Figura 1).

O efeito tóxico é geralmente proporcional à concentração do agente no sítio molecular de ação, denominado também tecido-alvo. A rigor, o conhecimento da concentração do toxicante no sítio de ação permite avaliar melhor o dano ali causado. Entretanto, em face da dificuldade de sua determinação, na prática, mede-se a concentração do agente tóxico no sangue, predominantemente no plasma, que constitui o tecido acessível e em constante comunicação com os tecidos-alvo.

Da mesma maneira que a farmacocinética, a toxicocinética permite, com seus parâmetros, avaliar matematicamente os movimentos dos agentes tóxicos no organismo. Um dos fatores importantes para determinações matemáticas é a capacidade das substâncias de atravessar as membranas plasmáticas.

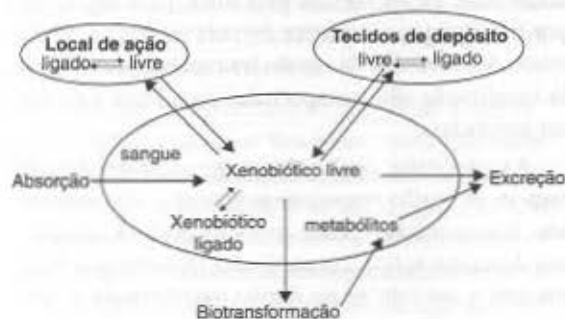


Figura 1. Esquema relacionando as fases da toxicocinética.

2. MECANISMOS DE TRANSPORTE ATRAVÉS DE MEMBRANAS

As membranas celulares geralmente têm a espessura variável de 7 a 9 nm e são constituídas de dupla camada de fosfolípidios com grupos polares (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) voltados para as faces externas e ácidos graxos enfileirados perpendicularmente, voltados para o espaço interno. Em microscopia eletrônica observam-se, de espaço em espaço, moléculas de proteínas inseridas nas bi-camadas de lípidios e por vezes atravessando as membranas. As moléculas de proteínas são flexíveis e permitem a formação de espaços, que são preenchidos com água e formam os poros. Desta forma, a hidratação do tecido é fator determinante para a absorção.

Os xenobióticos atravessam as membranas por diferentes mecanismos, dependendo de suas propriedades físico-químicas.

Transporte passivo. Transporte passivo é o mecanismo dependente do gradiente de concentração e das características físico-químicas dos agentes químicos. Este processo compreende a filtração, que é a passagem de moléculas polares, hidrossolúveis, pelos poros aquosos da membrana, e a difusão lipídica, que é a passagem de moléculas hidrofóbicas, geralmente maiores que 600 daltons, por difusão através de membranas. Os eletrólitos fracos, representados pelas substâncias de natureza ácida ou alcalina, possuem na sua forma ionizada pouca afinidade a lípidios, impossibilitando assim a sua passagem por difusão lipídica. Somente a sua forma não ionizada consegue transpor as membranas. Neste caso, o coeficiente de dissociação (pKa) e o pH do meio irão determinar maior ou menor ionização, segundo equação de Henderson-Hasselbach.

Para ácidos:

$$pKa - pH = \log \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{ions}]}$$

Para bases:

$$pH - pKa = \log \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{ions}]}$$

Portanto, as substâncias de natureza ácida atravessam as membranas muito mais facilmente em pH ácido, enquanto as de natureza alcalina encontrarão melhor condição em pH alcalino.

Transporte ativo. Este processo é caracterizado por consumo de energia, movimento de substâncias contra gradiente de concentração e a existência de proteínas carregadoras de moléculas, as quais apresentam seletividade perante as substâncias, podendo ser saturáveis. Recentemente, foi identificada uma série de proteínas agrupadas em famílias de transportadores de acordo com suas estruturas químicas, expressas nas membranas celulares. A expressão destas proteínas tem conferido proteção ou toxicidade dependendo de sua localização e do agente envolvido. A primeira família identificada foi a MDR - Multidrug Resistant Proteins ou glicoproteína P, e assim denominada por determinar resistência a quimioterápicos. Foi verificado prejuízo na absorção intestinal e nas células tumorais, uma vez que estas proteínas transportam o agente químico absorvido novamente para o meio extracelular. Atualmente, sabe-se que, suas expressões geneticamente definidas em células intestinais, renais, hepáticas, endotélio cerebral e placenta, podem determinar toxicidade.

dade, ou ineficácia ao tratamento. Vale ressaltar que suas expressões variam entre espécies e indivíduos. A super-expressão de transportadores de fármacos na barreira hematoencefálica pode ser um dos mecanismos que explicam a resistência ao tratamento antiepiléptico em alguns pacientes.

Pinocitose. É um processo especial de passagem de partículas líquidas através de células, por mecanismo semelhante à fagocitose, que é a ingestão de partículas sólidas por células especiais. A fagocitose por macrófagos é o mecanismo de remoção de material particulado dos alvéolos.

Difusão facilitada. Neste processo, a substância é transportada por carregador, sem contudo haver consumo de energia. Diferente do processo de transporte ativo, aqui a passagem através de membranas se faz a favor do gradiente de concentração. A glicose é transportada por esse processo aos diferentes compartimentos teciduais.

3. ABSORÇÃO

Absorção é a passagem de substâncias do local de contato para a circulação sanguínea.

As principais vias de exposição de agentes tóxicos no organismo são a dérmica, a oral e a respiratória. Outras vias, tais como a intramuscular, a intravenosa e a subcutânea constituem meios normais de introdução de agentes medicamentosos que, dependendo da dose e das condições fisiológicas ou de doença do paciente, podem produzir efeitos adversos acentuados, com lesões graves em diversos órgãos.

3.1. Absorção dérmica

A pele é um órgão formado por múltiplas camadas de tecidos, contribuindo com cerca de 10% de peso corpóreo. A camada mais externa, a epiderme, contém o estrato córneo que é a barreira limitante da absorção. A camada mais interna é a derme, composta de tecido gorduroso, conjuntivo, irrigado por capilares e vasos sanguíneos e onde estão inseridos os folículos pilosos e as glândulas sudoríparas. A pele é relativamente impermeável à maioria dos íons, bem como às soluções aquosas; entretanto, é permeável a grande número de tóxicos sólidos, gases e líquidos lipossolúveis.

Algumas substâncias atuam diretamente sobre a pele, causando efeitos deletérios na epiderme, como corrosão, sensibilização e até mesmo mutações gênicas. Ácidos, bases e certos sais e oxidantes são exemplos de substâncias que comumente causam efeitos locais. A atividade desses agentes pode se restringir

aos tecidos de contato ou estender-se aos tecidos mais profundos da derme, promovendo efeitos sistêmicos.

Os efeitos sistêmicos resultam da atuação de tóxicos sobre as células ou tecidos distantes do local de acesso, após sua absorção e distribuição pelo organismo. As substâncias de elevado coeficiente de partição óleo/água são absorvidas com maior facilidade por difusão lipídica, através do estrato córneo. Em menor escala, passam pelos folículos pilosos e canais de glândulas sudoríparas.

3.2. Absorção pela via respiratória

A via respiratória é uma via de entrada importante de substâncias tóxicas para o organismo; as partículas sólidas ou líquidas suspensas no ar atmosférico, assim como gases e substâncias voláteis, passam pelas fossas nasais, faringe, laringe, brônquios, traquéia e alvéolos pulmonares, alcançando a circulação sanguínea sistêmica.

As partículas suspensas no ar, com diâmetro menor do que 1 μm , podem chegar até aos alvéolos pulmonares, juntamente com o ar inspirado onde são absorvidas ou removidas pela linfa, pela fagocitose por macrófagos alveolares ou pela aspiração para o muco dos alvéolos da região traqueobronquial. Nesta localização são transportadas para boca e podem ser aspiradas.

As partículas de 2 a 5 μm , geralmente, depositam-se na região traqueobronquiolar e, em seguida, são transportadas pelos mecanismos semelhantes aos descritos acima. As partículas maiores que 5 μm tendem a ser retidas na região nasofaríngea e posteriormente são removidas por processos mecânicos de limpeza do nariz ou espirro. Os efeitos tóxicos mais comumente observados são inflamação e irritação das vias aéreas superiores (Tabela 1).

Tabela 1. Absorção de material particulado pela via respiratória.

Tamanho das partículas	Retenção	Destino
< 1 μm	Alvéolos pulmonares	Absorção sistêmica Absorção pelo sistema linfático Fagocitose por macrófagos Remoção com o muco, por meio de movimentos ciliares
2-5 μm	Traqueobronquiolar	Remoção com o muco, por meio de movimentos ciliares Fagocitose por macrófagos
> 5 μm	Nasofaríngea	Eliminação por assopro, espirro ou limpeza

A absorção de gases e substâncias voláteis depende basicamente de sua solubilidade no sangue e ocorre principalmente nos pulmões. Vapores ou gases hidrossolúveis, quando inalados, são retidos parcialmente pela mucosa nasal, a qual é coberta por uma fina camada de fluido. À medida que as moléculas de gases atingem os alvéolos, se difundem para o sangue, onde são dissolvidas e assim distribuídas para os tecidos. Instala-se, após algum tempo, um equilíbrio dinâmico entre as moléculas contidas no ar inspirado e as dissolvidas no sangue. O equilíbrio é estabelecido rapidamente com as substâncias pouco solúveis e lentamente com as substâncias altamente solúveis. Nesse momento, é constante a relação da concentração do gás no sangue e no ar. A relação de solubilidade nos dois meios é denominada coeficiente de partição sangue/ar e é constante para cada gás.

No estado de equilíbrio, a passagem de gás do espaço alveolar para o sangue é igual a quantidade de sua liberação do sangue para o espaço alveolar. Substâncias de alto coeficiente de partição sangue/ar, como clorofórmio (15), passam facilmente do ar para o sangue, ao passo que substâncias de baixo coeficiente de partição, como etileno (0,14), somente pequena quantidade é difundida para o sangue, em virtude de sua rápida saturação.

A estimulação da circulação sanguínea e aumento da perfusão pulmonar favorecem principalmente a absorção de gases de baixo coeficiente de partição sangue/ar e pouco influi na absorção de gases de alto coeficiente de partição. No entanto, o aumento da frequência respiratória acentua predominantemente a absorção de gases de alto coeficiente de partição sangue/ar. Portanto, o fator limitante da absorção de gases e vapores de baixo coeficiente de partição sangue/ar é a circulação, e o de gases ou vapores de alto coeficiente de partição sangue/ar é a respiração (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores limitantes de absorção de gases e vapores por via respiratória.

Substância	Coeficiente de partição sangue/ar	Tempo de equilíbrio (min)	Fator limitante
Clorofórmio	15	superior a 60	respiração
Etileno	0,14	8 a 21	circulação

3.3. Absorção oral

Outra via importante de exposição aos toxicantes é o trato digestivo. A ingestão pode ser acidental, por meio de água ou alimentos contaminados, ou voluntária, no ato suicida ou na ingestão de drogas

por indivíduos dependentes. A via oral é também a principal via de administração de medicamentos, muitos dos quais são responsáveis pelos efeitos adversos ao organismo. A absorção pode ocorrer tanto no estômago como no intestino. A absorção em cada compartimento é dependente da variação de pH, irrigação e características anatômicas, bem como das propriedades físico-químicas do agente tóxico. Desta forma, um dos fatores que favorecem a absorção de nutrientes e xenobióticos no intestino é a presença de microvilosidades altamente irrigadas, que proporciona grande área de superfície.

A barreira no processo de absorção de substâncias é formada pela mucosa do trato digestivo e pelos epitélios capilares. Daí a facilidade de absorção de substâncias lipofílicas por difusão passiva. De modo geral, os compostos com elevado coeficiente de partição óleo/água são facilmente absorvidos, enquanto substâncias altamente polares são pouco absorvidas. O curare, um composto de amônio quaternário, não é absorvido pelo trato digestivo, daí a explicação porque as caças, abatidas com flecha contaminada pelo curare, não intoxicam as pessoas que se alimentam de suas carnes.

O pH e o pKa são importantes, particularmente para absorção de eletrólitos fracos. Tomando-se como exemplo o ácido benzóico, um ácido de pKa igual a 4, e a anilina de natureza básica de pKa igual a 5, o grau de ionização é variável conforme o pH do meio. O ácido benzóico ioniza-se intensamente conforme aumenta o pH, enquanto a anilina ioniza-se mais em pH ácido. Sendo as moléculas não ionizadas fáceis de serem absorvidas por difusão, o ácido benzóico é mais absorvido em meio ácido e a anilina em meio alcalino (Tabela 3).

Tabela 3. Efeito do pH e o grau de ionização do ácido benzóico e da anilina.

pH	Porção não ionizada (%)	
	ácido benzóico (pKa = 4)	anilina (pKa = 5)
2	99,0	0,1
3	90,0	1,0
5	10,0	50,0
7	0,1	99,0

Outra particularidade da absorção pelo trato digestivo é a possibilidade da ocorrência do ciclo entero-hepático, que consiste na reabsorção de uma substância já excretada; isso acontece, por exemplo, com as substâncias excretadas pela bile, na forma conjugada que, em contato com microrganismos intestinais, é degradada, voltando novamente à forma absorvível.

Além do transporte passivo, as células do sistema gastrointestinal expressam carregadores responsáveis

pela absorção de uma série de agentes químicos, entre os quais metais essenciais. Por exemplo, a absorção do ferro compreende duas etapas: na primeira, o ferro entra nas células da mucosa, onde se liga à proteína e se deposita na forma complexada denominada *ferritina*; na segunda, a *ferritina* libera lentamente o ferro para o sangue, à medida que a sua concentração plasmática é reduzida. O cálcio é absorvido também em duas etapas, de forma semelhante à do ferro, necessitando da ação de vitamina D no seu transporte. Vários metais interferem, entre si, no mecanismo de sua absorção. Assim, o cádmio reduz a absorção do zinco e cobre; o zinco reduz a do cobre, do cálcio e do cádmio.

É importante ressaltar que, por esta via, a absorção é dependente da composição alimentar. O leite pode alterar a absorção de certos metais, contrariamente ao que se prega popularmente, ele aumenta a absorção do chumbo. Na vigência de tratamento com quelante, como o EDTA, a absorção de chumbo e de outros metais pode ser facilitada pela formação de complexos mais lipossolúveis. A presença de alimentos pode alterar o tempo de esvaziamento gástrico e a motilidade gastrointestinal influenciando também a velocidade e a quantidade de absorção de xenobióticos. Ademais, a absorção de xenobióticos e fármacos é reduzida sob ação de uma glicoproteína transmembrânica denominada glicoproteína P (gpP). Essa glicoproteína funciona como bomba de efluxo, dependente de ATP, na transferência de substâncias e metabólitos endógenos para fora das células.

3.4. Absorção por outras vias

Entre outras vias de exposição, tem-se, de importância prática, a parenteral (intramuscular, intravenosa, subcutânea), utilizada na terapêutica e pelos dependentes de drogas do tipo cocaína e heroína. Em testes biológicos de xenobióticos em animais, usam-se com frequência as vias intraperitoneal e subcutânea, que permitem rápida absorção de substâncias.

4. DISTRIBUIÇÃO

Os xenobióticos são transportados pelo sangue e pela linfa para os diversos tecidos. Portanto, a distribuição depende do fluxo sanguíneo e linfático nos diferentes órgãos, além, de sofrer interferência de outros fatores tais como ligação às proteínas plasmáticas, diferenças regionais de pH e coeficiente de partição óleo/água de cada substância. O equilíbrio de distribuição é atingido mais facilmente nos tecidos que recebem grande circulação dos fluidos (coração, cérebro, fígado) e mais lentamente nos órgãos pouco irrigados (ossos, unhas, dentes e tecido adiposo).

As partículas ou moléculas de substâncias tóxicas passam do leito vascular para os espaços extracelulares, dispersando-se no fluido intersticial e devem atravessar as membranas celulares para alcançar o fluido intracelular. A intensidade e a duração do efeito tóxico dependem da concentração do agente nos sítios de ação. Para alcançar o sítio de ação, a substância deve estar preferencialmente no seu estado molecular lipossolúvel e não ligada às proteínas plasmáticas (Figura 2).

Na fase inicial da distribuição, os órgãos altamente irrigados recebem grande quantidade de xenobióticos, mas, após algum tempo, órgãos menos irrigados podem acumular maior quantidade do agente, desde que possuam maior afinidade ou maior poder de retenção do que os órgãos intensamente irrigados. Estes são chamados de tecidos de depósito. É o caso, por exemplo, do chumbo que, 2 h após sua administração em animais, 50% da dose encontram-se no fígado; aos 30 dias, 90% do metal que permanece no organismo estão ligados ao tecido ósseo. Este é liberado continuamente à medida que a concentração plasmática diminui. No caso especificamente do chumbo, a intoxicação pode permanecer por muitos anos, uma vez que sua meia-vida de eliminação é de cerca de 20 a 30 anos. Agentes lipofílicos, como alguns anestésicos e pesticidas, acumulam-se no tecido adiposo e em caso de mobilização rápida de gordura, suas concentrações aumentam e podem ser determinantes para a toxicidade.



Figura 2. Esquema da distribuição de um xenobiótico até seu local de ação.

4.1. Volume de distribuição

É o parâmetro toxicocinético que indica a extensão da distribuição de uma substância. Esse índice expressa o volume teórico dos compartimentos, onde o xenobiótico estaria uniformemente distribuído. Grande volume de distribuição (30-45 L para um

homem de cerca de 75 kg) indica que o xenobiótico é distribuído a várias partes do organismo com uma pequena fração permanecendo no plasma. O valor de Vd relativamente pequeno indica que a maior fração do xenobiótico permanece no plasma, provavelmente como resultado da ligação às proteínas plasmáticas.

A toxicidade do xenobiótico depende de seu volume de distribuição, mas nem sempre o local de maior distribuição é o órgão mais lesado. Às vezes, um órgão funciona como simples depósito. Como já salientado, a maior afinidade de agentes lipofílicos pelos tecidos adiposos prejudica a distribuição de anestésicos ao sistema nervoso central. Ademais, o acúmulo do xenobiótico no tecido de depósito pode conferir toxicidade, como o acúmulo de flúor na matriz óssea que causa a fluorose.

4.2. Ligação de agentes tóxicos às proteínas

As proteínas do sangue, livres ou complexadas com hemácias ou proteínas do tipo albumina, lipoproteínas e α_1 -glicoproteína ácida em particular, têm o poder de complexar muitas moléculas. A porção de xenobióticos complexados com as proteínas é temporariamente inativa e é incapaz de atravessar membranas, enquanto a porção não complexada o faz livremente. Portanto, qualquer fator que aumente o grau de ligação protéica tende a afetar a distribuição de xenobióticos, mantendo-os na circulação sistêmica e dificultando a sua distribuição para outros compartimentos.

Dentre as proteínas ligantes, a albumina representa o componente mais importante por ser a mais abundante e por sua afinidade a grande número de substâncias. Os fármacos de caráter ácido (fenobarbital, fenilbutazona, naproxeno, indometacina, ácido valproico) ligam-se quase que exclusivamente à albumina, enquanto os de caráter básico (quinidina, imipramina) ligam-se preferencialmente à α_1 -glicoproteína ácida.

As β -globulinas têm a importante função transportadora de esteróides androgênicos e estrogênicos. Os hormônios da tireóide ligam-se a várias proteínas, entre as quais a pré-albumina e globulina ligantes de tiroxina. O cortisol é transportado complexado à transcortina.

As ligações entre as substâncias químicas e as proteínas plasmáticas ocorrem por meio de ligações fracas, como ligações hidrofóbicas, em que participam as forças dipolo-dipolo e de van-der-Waals.

As lipoproteínas são complexos macromoleculares de elevado peso molecular e transportam ativamente lipídios insolúveis no plasma e substâncias lipossolúveis de caráter básico, como anestésicos

locais, clorpromazina, imipramina etc. No entanto, vale ressaltar que essas mesmas substâncias são transportadas também pela α_1 -glicoproteína ácida.

A competição entre dois xenobióticos, frente a sítio comum de ligação de moléculas protéicas, tende a impedir mutuamente a fixação, aumentando as suas porções livres. Esse mecanismo é de suma importância na interação entre os medicamentos, podendo haver aumento do efeito terapêutico e tóxico ou ineficácia da terapia. Por exemplo, doenças hepáticas alteram a capacidade fixadora de xenobióticos por alterarem a produção de proteínas e a consequente concentração protéica no plasma, podendo acarretar acúmulo de substâncias endógenas, tais como bilirrubina e ácidos biliares que podem deslocar moléculas de seus sítios de fixação.

Os xenobióticos livres são transportados aos tecidos, onde podem se fixar aos componentes teciduais. As concentrações alcançadas nos tecidos dependem, portanto, do fluxo sanguíneo e da afinidade dos xenobióticos aos componentes teciduais. A absorção pelas células, como já descrito anteriormente, é dependente da capacidade do agente de atravessar membranas, portanto, depende do tamanho da molécula, da lipossolubilidade e da presença de transportes ativos específicos. Por exemplo, as moléculas hidrossolúveis de peso molecular inferior a 50 daltons passam através de poros, enquanto as de peso molecular superior a este possuem, na maioria das vezes, mecanismo especial de transporte.

4.3. Barreiras biológicas

Cada membrana constitui uma barreira na passagem de substâncias dissolvidas no sangue para os tecidos.

Entre as barreiras, merecem destaque as que separam o compartimento sanguíneo do sistema nervoso central e do feto. São as denominadas, respectivamente, barreira hematoencefálica e placentária. Ambas apresentam estruturas anatômicas e funcionais especiais que lhes permitem uma capacidade seletiva maior de substâncias.

Diferente dos demais capilares, os cerebrais possuem células justapostas, não deixando espaços entre elas; além disso, são revestidos por astrócitos que são pequenas expansões das células da glia.

A placenta, por sua vez, é formada por tecidos fetais e maternos provenientes do endométrio. A parte fetal é formada pelo cório, constituído por uma lâmina epitelial denominada trofoblasto, que recobre o tecido conjuntivo (mesênquima) altamente vascularizado. O cório apresenta-se sob a forma de troncos vilosos ramificados (vilosidades coriônicas) nos espaços conhecidos como câmaras vilosas, onde o sangue da mãe é conduzido pelas artérias espiraladas do endométrio. A

placenta permite basicamente: a) a passagem de nutrientes da mãe para o feto; b) a troca gasosa, fornecendo oxigênio ao feto e retirando o gás carbônico; c) a remoção de material excretado pelo feto e d) o controle hormonal do feto. A placenta possui a capacidade de biotransformar muitas das substâncias que ali chegam, graças à presença de sistemas enzimáticos.

Tanto a barreira hematoencefálica como a placentária são dotadas de transportes ativos de absorção e efluxo que protegem seletivamente o sistema nervoso central e o feto da ação de xenobióticos. A presença destes transportes de *multidrug resistant proteins*, por exemplo, protege o feto da ação de alguns quimioterápicos e pesticidas.

5. BIOTRANSFORMAÇÃO

Os xenobióticos absorvidos são posteriormente excretados pela urina, bile, fezes, ar expirado, leite, suor, lágrima ou saliva sob forma inalterada ou modificada quimicamente.

Como já salientado, o comportamento cinético de xenobióticos depende de suas propriedades físico-químicas. As substâncias lipofílicas são facilmente absorvidas, porém não são facilmente excretadas, uma vez que sofrem reabsorção em função de sua facilidade de atravessar as membranas celulares. A tendência dessas substâncias é de acumular-se no organismo. Por outro lado, as substâncias hidrofílicas têm absorção mais precária, mas sua excreção se faz facilmente principalmente por via renal.

Os metabólitos encontrados na urina e nas fezes geralmente são polares e hidrossolúveis. Para facilitar a excreção de xenobióticos lipofílicos, o organismo dispõe de mecanismos bioquímicos que transformam as substâncias pouco polares e lipossolúveis em substâncias mais polares e hidrossolúveis.

Biotransformação é toda alteração que ocorre na estrutura química da substância no organismo. A biotransformação de xenobióticos é catalisada por enzimas inespecíficas, que metabolizam substâncias endógenas que também devem sofrer biotransformação para sua renovação. Algumas substâncias sofrem degradação não enzimática, como, por exemplo, o bicarbonato de sódio que reage com o ácido clorídrico gástrico, sendo eliminado na forma de cloreto de sódio, gás carbônico e água.

5.1. Tipos de reações

As reações de biotransformação são divididas em reações de fase I e de fase II. As reações de fase I – oxidação, redução e hidrólise – conferem polaridade aos

xenobióticos por expor ou inserir grupamentos sulfidril, hidroxila, amina ou carboxila, que resultam em aumento na hidrofílicidade. Estes metabólitos podem conferir maior toxicidade que o composto original pelo caráter eletrofílico, nucleofílico ou radicalar que adquirem. Nesta condição podem ser mais tóxicos que o composto original e o processo é chamado de *bioativação* (Tabela 4).

Tabela 4. Metabólitos ativos.

Alopurinol	Aloxantina
Amitriptilina	Nortriptilina
Hidrato de cloral	Tricloroetanol
Clordiazepóxido	Desmetilclordiazepóxido
Codeína	Morfina
Diazepam	Desmetildiazepam
Digitoxina	Digoxina
Imipramina	Desipramina
Meperidina	Normeperidina
Metanfetamina	Antetamina
Fenacetina	Paracetamol
Fenilbutazona	Oxifebutazona
Paration	Paraoxon

As reações de fase II – glicuronidação, sulfatação, acetilação, metilação, conjugação com a glutatona e com aminoácidos – são caracterizadas pela incorporação de co-fatores endógenos às moléculas provenientes das reações de fase I. Esta cascata de reações ocorre na maioria das vezes, mas existem exceções, como a morfina, heroína e codeína, que sofrem diretamente conjugação com ácido glicurônico. As reações de fase II consistem das sintetases, responsáveis pela síntese de co-fatores, e das transferases, que catalisam a transferência dos mesmos.

As enzimas de biotransformação são amplamente distribuídas pelo organismo, mas o tecido de maior concentração é o hepático. Outros órgãos, tais como pulmões, rins, adrenais, pele e mucosa gastrointestinal, também possuem enzimas que metabolizam agentes químicos.

O fígado, ao receber todo o sangue que perfunde a área esplâncica, entra em contato com a maior parte dos nutrientes e outras substâncias exógenas, absorvidos no intestino antes de ser distribuído. Esta característica da absorção oral é chamada de efeito de primeira passagem. Especial atenção deve ser dada a substâncias que são administradas por via oral e metabolizadas por enzimas hepáticas, uma vez que podem ser ativadas ou inativadas na primeira passagem pelo fígado.

O fígado, quando removido e submetido à homogeneização seguida de centrifugações sucessivas a velocidades crescentes, fornece diversas frações das células hepáticas. O precipitado de 9.000 g apresenta núcleos, mitocôndrias, lisossomos e fragmentos de membranas; o precipitado de 105.000 g contém fragmentos de retículo endoplasmático denominado microsomas, enquanto o sobrenadante ou citosol possui enzimas solúveis, daí o nome fração solúvel. As reações de biotransformação de xenobióticos são referidas frequentemente como microsômicas ou citosólicas, conforme as localizações subcelulares das enzimas atuantes. As enzimas microsômicas catalisam a maioria das reações da fase I, enquanto as enzimas citosólicas são responsáveis principalmente por biotransformações da fase II.

5.1.1. Reações de fase I. Oxidação. As enzimas que compõem o sistema citocromo P-450 (CYP) são de maior importância entre as envolvidas nas reações da fase I da biotransformação de xenobióticos lipofílicos. Essas enzimas, juntamente com a NADPH citocromo P-450 redutase e o citocromo b5 redutase, constituem o sistema citocromo P-450, conhecido como sistema oxidase de função mista ou simplesmente P-450. Neste sistema, o citocromo P-450 é a enzima terminal com afinidade aos diversos substratos, enquanto a NADPH citocromo P-450 redutase é a enzima intermediária responsável pela transferência de elétrons provenientes da fonte geradora, o NADPH, para o citocromo P-450. O citocromo b5 acompanha o citocromo P-450 e funciona como alternativa na transferência de elétrons da fonte para o citocromo P-450. Essas enzimas encontram-se fixas aos fosfolípidos constituintes da membrana do retículo endoplasmático.

O citocromo P-450 é uma hemoproteína, com o átomo de ferro no seu núcleo, e é assim conhecido pelo fato de o complexo formado entre a sua forma reduzida e o monóxido de carbono apresentar um pico de absorvância espectrofotométrica no comprimento de onda 450 nm. Certas substâncias administradas em ratos e camundongos modificam o espectro máximo do citocromo P-450, deslocando-o de 450 nm para o nível de 448 nm. Essa alteração espectral provoca alteração também da capacidade catalisadora do sistema. Conhecem-se atualmente múltiplas formas do citocromo P-450, variando entre si quanto à especificidade de ação e quanto à estrutura de cadeias polipeptídicas.

Estudos moleculares realizados até o presente identificaram 267 famílias de CYP 450, codificadas por mais de 5.000 genes (In: <http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP-450.html> em 28/07/2007).

As isoenzimas do citocromo P-450 são, portanto, representadas pela sigla CYP, seguida de um algarismo que indica a família, uma letra que indica a subfamília e outro algarismo que indica o gene. Por exemplo, CYP3A2 significa a isoenzima 2 da família 3 e subfamília A.

Mecanismo de oxidação e de redução de substratos pelo citocromo P-450. O substrato complexa-se com a forma oxidada do citocromo P-450 que recebe um elétron procedente de NADPH, via NADPH citocromo P-450 redutase. Esse elétron reduz o Fe^{3+} da fração heme do citocromo P-450 para Fe^{2+} . O complexo liga-se então à molécula de oxigênio e capta mais um elétron procedente também de NADPH. O segundo elétron é, às vezes, procedente de NADH e é transportado pelo citocromo b5. Ambos os elétrons são transferidos ao oxigênio molecular desmembrando-o em átomos de oxigênio altamente reativos e instáveis. Um desses átomos de oxigênio liga-se à molécula de substrato, resultando em um substrato oxidado que se desliga do complexo enzimático, enquanto outro átomo de oxigênio é utilizado na produção da molécula de água. A enzima, por sua vez, se oxida para reiniciar o novo ciclo (Figura 3).

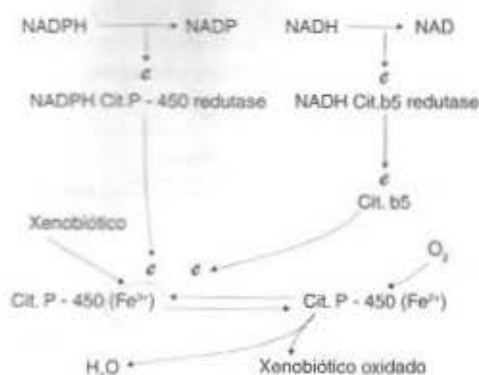


Figura 3. Oxidação de xenobióticos catalisada pelo citocromo P-450.

Redução. Além das reações de oxidação, o citocromo P-450 catalisa também algumas reações de redução. Naturalmente essas reações ocorrem em condições de baixa concentração de oxigênio. Azoredução, nitro-redução e desalogenação redutiva são exemplos dessas reações. O tetracloreto de carbono (CCl_4) e halotano (CF_3CHBrCl) são exemplos clássicos de bioativação sob ação do citocromo P-450 com a formação de radicais intermediários livres e tóxicos. Nessas reações, o citocromo P-450 transfere o elétron diretamente ao substrato, reduzindo-o, em vez de utilizá-lo na ativação do oxigênio.

Xenobióticos com grupamentos aldeído, cetona, dissulfeto, sulfóxido, quinonas, N-óxidos, alquenos, azo e nitro, além de alguns metais, sofrem redução *in vivo*. Estas reações podem bioativar o composto, deixando-o mais tóxico que o original ou inativá-lo, facilitando sua eliminação. Um exemplo de bioativação é a nitro-redução que ocorre pelas enzimas da microflora intestinal. Compostos nitro-aromáticos, como o 2,6 dinitrotolueno, reduzido na flora intestinal, passa a ser reabsorvido na forma de nitro-álcool, que no fígado é novamente metabolizado, gerando ions radicalares que se ligam a grupamentos nucleofílico como proteínas e DNA hepático. Este parece ser determinante para a carcinogenicidade hepática.

Hidrólise. Xenobióticos compostos de grupamentos funcionais éster, ácido carboxílico, amidas, tio-ésteres, ésteres de ácido fosfórico sofrem hidrólise catalisada por carboxilesterases, pseudocolinesterases e paroxonases. Estas enzimas possuem ampla distribuição tecidual e plasmática.

As reações de fase I, na maioria das vezes, torna o composto mais reativo para a subsequente inativação por reações de fase II ou de fase II. A metabolização do etanol ilustra a participação de enzimas de fase I na formação de um agente mais tóxico (aldeído) que o original (etanol) e em seguida uma outra reação de fase I transforma o aldeído em ácido carboxílico, menos tóxico que seu precursor, e a forma de excreção urinária (Figura 4).



Figura 4. Biotransformação do etanol.

5.1.2. Reações de fase II. Conforme já mencionado, as reações de fase II compreendem aquelas em que as moléculas de xenobióticos são complexadas a outras moléculas sintetizadas no próprio organismo. As reações compreendem duas etapas, a saber: 1) síntese do composto endógeno que será ligado ao xenobiótico, e 2) transferência do composto endógeno para o xenobiótico, quer seja não biotransformado ou o produto polar proveniente das reações da fase I de biotransformação. As enzimas que catalisam a primeira etapa recebem o nome genérico de sintetases e as que catalisam a segunda etapa de transferases.

Glicuronidação. A glicuroniltransferase catalisa a conjugação mais freqüente em mamíferos, com exceção de algumas espécies de felinos como gatos domésticos e leões, e consiste na conjugação da molécula do xenobiótico com o ácido glicurônico.

O ácido glicurônico encontra-se em forma de ácido uridinodifosfato glicurônico (AUDPG) e é o doador do grupo glicuronila. Os glicuronatos formados são polares e são excretados pelos rins e pelo fígado.

As reações de glicuronidação ocorrem nos retículos endoplasmáticos de diversos tecidos, enquanto a maioria das reações da fase II é catalisada por enzimas citosólicas. Existem várias formas de UDP-glicuroniltransferase, fato evidenciado pelos efeitos de diferentes indutores e inibidores enzimáticos.

Entre os substratos mais conhecidos da glicuroniltransferase têm-se os álcoois aromáticos e alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas primárias e secundárias e grupos sulfidrílicos livres, formando os respectivos O, N e S-glicuronatos.

Os glicuronil conjugados são substratos da β -glicuronidase, a enzima que catalisa a degradação do complexo e encontrada principalmente na microflora intestinal. Portanto, os conjugados excretados pela bile podem sofrer ação da β -glicuronidase, com liberação de agliconas, que podem ser reabsorvidas e contribuir para a recirculação entero-hepática. Os N-glicuronatos são mais resistentes à ação de β -glicuronidase do que os O e S-glicuronatos. Os glicuronatos são degradados também por hidrólise, na presença de ácidos e bases.

A glicuroniltransferase está quase ausente nos recém-nascidos. Esta é a razão pela qual os neonatos mostram dificuldade de metabolização da bilirrubina, apresentando alta incidência de intoxicação por hiperbilirrubinemia.

Sulfotransferase. A conjugação com o ácido sulfúrico, outra reação importante em mamíferos, é catalisada por sulfotransferases, um grupo de enzimas solúveis encontrado no fígado, rins, intestino, pulmões e outros tecidos. O doador do grupo sulfato é o 3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS), sintetizado a partir do ATP e sulfato inorgânico. Os substratos apresentam hidroxila nas suas moléculas, como fenóis e álcoois alifáticos. Os produtos dessas reações são sulfatos orgânicos ionizados e excretados predominantemente com a urina.

No processo de desintoxicação participam quatro tipos de sulfotransferases: a) arilsulfotransferase que conjuga fenóis, catecolaminas e hidroxiaminas orgânicas; b) hidroxisteróide sulfotransferase que conjuga hidroxisteróides e certos álcoois primários e secundários; c) estrona sulfotransferases que atuam sobre grupos fenólicos e anel aromático de esteróides e d) transferases de sais biliares que catalisam a sulfatação de ácidos biliares conjugados e não conjugados.

Metilação. A metilação, responsável pelo metabolismo de vários compostos endógenos, é catalisada

por diferentes enzimas designadas genericamente metiltransferases. Os substratos envolvidos na metilação são aminas aromáticas e alifáticas, N-heterocíclicas, fenóis mono e poliídricos e compostos contendo grupo sulfidrílico. O doador do grupo metila é a S-adenosilmetionina que é sintetizada na presença de enzimas da fração solúvel do fígado. Como exemplos dessas reações têm-se a O-metilação de catecolaminas, a N-metilação de serotonina, benzilamina, anfetamina e piridina, S-metilação de dietilditiocarbamato. As enzimas atuantes são N-metiltransferase, O-metiltransferase e S-metiltransferase, conforme a transferência do grupo metila se faça para o nitrogênio, oxigênio ou para o enxofre da molécula da substância.

Acetilação. A acetilação de aminas constitui uma das principais vias de biotransformação de arilaminas na maioria das espécies. As enzimas atuantes na acetilação são denominadas N-acetiltransferases e estão localizadas no citosol. O co-fator dessas reações é a acetilcoenzima A. Os substratos mais conhecidos são aminas primárias aromáticas, hidrazinas, hidrazidas, sulfonamidas e certas aminas alifáticas primárias.

Ocorre uma variabilidade entre espécies, os cães são desprovidos de N-acetiltransferase, portanto, são incapazes de metabolizar grande número de substratos. O homem, os camundongos, os coelhos e alguns macacos apresentam polimorfismo de acetilação e são classificados como acetiladores rápidos e lentos, baseados na sua capacidade de acetilar isoniazida. A suscetibilidade ao câncer induzido pelas aminas aromáticas pode ser dependente de polimorfismo em atividade N-acetiltransferase. Dados epidemiológicos demonstram que acetiladores lentos são mais suscetíveis ao câncer induzido por corantes aromáticos e benzidina. Estas substâncias são reativas, causando carcinogênese, e são acetilados para inativação e eliminação.

Conjugação com a glutatona. A conjugação de agentes tóxicos com o tripeptídeo glutatona é catalisada, na sua fase inicial, pela glutatona S-transferase, localizada no citoplasma e no retículo endoplasmático do fígado, intestino, rins e glândulas adrenais. As atividades citosólicas são, de regra, 5 a 40 vezes maiores do que as microsômicas. O co-fator para as reações catalisadas por essas enzimas é a glutatona (GSH) que é formada por 3 aminoácidos, a glicina, o ácido glutâmico e a cisteína. As glutatona S-transferases catalisam a reação de sulfidril nucleófilo da glutatona com compostos contendo átomos de carbono eletrofílicos, característica requerida para os substratos. Ademais, os agentes químicos devem ser hidrofóbicos e devem reagir não enzimaticamente com a glutatona, impedindo sua inativação. Os produtos conjugados sofrem hidró-

lise, gerando derivados cisteínicos, principalmente nos rins onde são acetilados formando a N-acetilcisteína (ácido mercaptúrico).

A glutatona S-transferase catalisa a reação de diversos xenobióticos eletrofílicos com a glutatona endógena nucleofílica, prevenindo dessa forma as reações dos xenobióticos com constituintes neutrofílicos teciduais, como lipídeos, DNA e proteínas. Substâncias tóxicas do tipo bromobenzeno e clorofórmio são biotransformadas pelo sistema enzimático do citocromo P-450 gerando metabólitos altamente reativos. Se não forem eficientemente conjugados com a glutatona, se acumulam e reagem com os constituintes endógenos, causando toxicidade.

Qualquer fator que reduza a concentração de GSH pode aumentar a toxicidade de substâncias que originam metabólitos reativos, como radicais livres. Estes próprios radicais, se em altas concentrações, podem depletar os estoques celulares de GSH, levando ao estresse oxidativo e conseqüente peroxidação lipídica. Maiores detalhes podem ser consultados no Capítulo de "Radicais Livres e Antioxidantes".

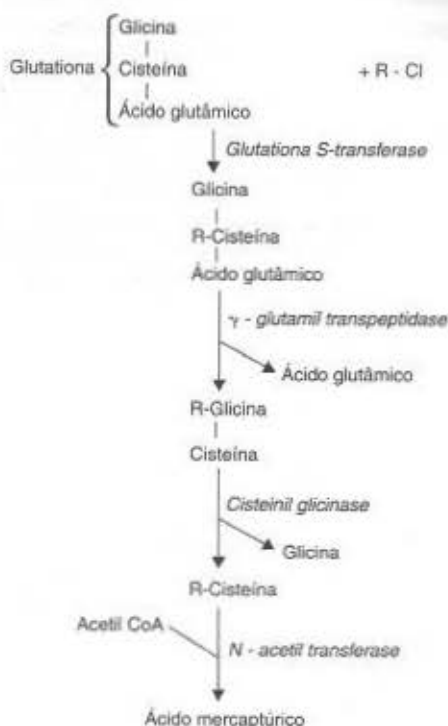


Figura 5. Conjugação com glutatona e sua degradação.

5.1.3. Reações extra-hepáticas. Os tecidos pulmonar, renal, intestinal, além da pele e das mucosas também participam do processo de biotransformação de xenobióticos. Os microrganismos intestinais são outros elementos importantes na biotransformação de substâncias. Esses microrganismos, constituídos de mais de

400 espécies bacterianas, muitas vezes, transformam substratos em metabólitos menos hidrossolúveis e, sob condições anaeróbicas do intestino, promovem reações de redução. A presença também de β -glicuronidase no intestino contribui para introduzir modificações estruturais de substratos excretados com a bile, levando à reabsorção de substâncias e ao ciclo entero-hepático.

5.2. Fatores que modificam a biotransformação

Os fatores que interferem na biotransformação podem ser classificados em internos ou externos. Fatores internos são aqueles relacionados ao próprio sistema biológico. Fatores externos são os dependentes das próprias substâncias, vias de exposição e do meio ambiente.

5.2.1. Fatores internos

Espécie e raça. Esses fatores determinam variações qualitativa e quantitativa de biotransformações, dependendo da presença ou ausência de enzimas e da concentração de cada enzima. As variações qualitativas podem ser observadas, por exemplo, na biotransformação do inseticida N-2-fluorenilacetamida (FAA) que sofre reação de N-hidroxilação em ratos, camundongos, cães, mas não em cobaias. As espécies que são capazes de realizar a N-hidroxilação do FAA são mais sensíveis ao desenvolvimento de tumores do que as cobaias, uma vez que o composto hidroxilado é mais reativo que o composto inicial. As variações quantitativas podem ser exemplificadas pela toxicidade do inseticida O, O-diisopropilbenziltiofosfato em ratos e em camundongos. O valor de DL_{50} desse inseticida varia sensivelmente entre as duas espécies. Os camundongos são mais susceptíveis ao inseticida do que os ratos, pela menor capacidade de biotransformação do composto.

O hexobarbital, barbitúrico de ação ultra-curta, é oxidado, em velocidade variável, entre os ratos Holtzman, Sprague-Dawley e Wistar, conseqüentemente o tempo de sono induzido pelo fármaco varia em função da velocidade da biotransformação nesses ratos.

Fatores genéticos. A capacidade metabolizadora de agentes químicos varia sensivelmente de um indivíduo para outro, conforme as suas condições fisiológicas ou de doenças associadas. Os fatores genéticos contribuem com estas variações. A concentração plasmática de isoniazida pode variar entre indivíduos que receberam a mesma dosagem. As diferentes concentrações obtidas, quando representadas em histograma de frequência de distribuição, mostram uma curva

descontínua ou bimodal, isto é, existem dois grupos distintos de indivíduos, com capacidade diferente de metabolizar isoniazida. De fato, a isoniazida é biotransformada no organismo por acetilação e sua velocidade varia entre os pacientes. Alguns conseguem acetilar rapidamente e outros lentamente, formando-se assim, duas subpopulações que representam dois fenótipos distintos. A proporção entre os acetiladores rápidos e lentos é variável conforme a raça. Entre os caucasianos, a proporção de acetiladores lentos é elevada, atingindo 50 a 60%. Entre os orientais, há predomínio de acetiladores rápidos.

A literatura é muito abrangente quanto às diferenças de efeitos entre espécies decorrentes de variações na biotransformação. Coelho são resistentes às ações tóxicas da atropina. Esses animais possuem a enzima atropinesterase, que hidrolisa rapidamente a atropina. Esta enzima, que é produzida por um gene ou par deste, está ausente na maioria das espécies de mamíferos, incluindo o homem.

Gênero. Existe variação da intensidade de biotransformação entre o sexo masculino e feminino. Os ratos machos, por exemplo, são capazes de metabolizar mais rapidamente o hexobarbital, assim como a zoxazolamina do que as fêmeas e, conseqüentemente, os machos exibem menor efeito farmacológico desses fármacos. Em ratos machos, o teor de citocromo P-450 é, em média, cerca de 40% maior do que nas fêmeas. Assim, os machos possuem maior capacidade de biotransformar substâncias lipofílicas, por meio de enzimas microsômicas reduzindo a meia-vida biológica dessas substâncias em relação à das fêmeas. Conseqüentemente, os efeitos farmacológicos e toxicológicos também variam entre os machos e as fêmeas. Tratando-se de substâncias ativas que geram metabólitos inativos, seus efeitos serão menores nos machos do que nas fêmeas. Entretanto, tratando-se de substâncias cujos metabólitos são mais ativos do que a própria substância que lhes deu origem, os efeitos serão mais acentuados nos machos. Por esse mecanismo, explica-se a maior toxicidade hepática de tetracloreto de carbono e halotano em ratos machos, assim como maior nefrotoxicidade do halotano em camundongos machos.

As ratas tratadas com testosterona adquirem maior capacidade de biotransformar fármacos e xenobióticos, aproximando-se à dos machos. Inversamente, a castração de ratos machos reduz sua capacidade de biotransformar xenobióticos. O estradiol não modifica a atividade nos ratos machos e fêmeas castrados. A ação anabólica dos hormônios sexuais masculinos é tida como a principal responsável pelas diferenças entre os gêneros.

Na espécie humana, a diferença na capacidade de biotransformar xenobióticos não é acentuada a ponto de determinar toxicidade diferente entre homens e mulheres. Entretanto, o uso de anticoncepcionais pelas mulheres pode exercer influência na capacidade de biotransformação.

Idade. Fetos e recém-nascidos são praticamente desprovidos da capacidade bioquímica de biotransformar xenobióticos, razão pela qual os recém-nascidos são altamente susceptíveis à ação tóxica de xenobióticos. Certas proteínas presentes no soro fetal parecem reprimir a formação de enzimas do citocromo P-450.

Os fetos humanos, no seu segundo trimestre de desenvolvimento, apresentam 20 a 50% das atividades das enzimas do citocromo P-450. Entretanto, o padrão de isoenzima é qualitativamente diferente daquele apresentado pelos adultos. Esse padrão de desenvolvimento ontogenético parece ser comum a diversas espécies e tem sido caracterizado com vários substratos.

Após o nascimento ocorre rapidamente o desenvolvimento da atividade bioquímica. Em ratos, aos 30 dias de vida, a atividade do citocromo P-450 atinge intensidade máxima e, em seguida, começa a declinar lentamente com a idade, chegando a 50 e 60% do máximo aos 600 dias, o que corresponde à senilidade. A maior toxicidade de certos xenobióticos em pessoas idosas é explicada, em parte, pela queda na intensidade de biotransformação, além da sua baixa capacidade de excreção renal. O efeito miorelaxante do carisoprodol, fármaco de ação central, é inversamente proporcional à intensidade de biotransformação do fármaco, uma vez que o metabólito formado é menos ativo. Em doses proporcionais ao peso corpóreo, o carisoprodol exibe efeito mais pronunciado em animais neonatos e idosos que em adultos.

Estado nutricional. Experiências em ratos mostram que, em estado de desnutrição, o tempo de sono induzido pelo hexobarbital é aumentado. A redução da atividade enzimática é devida basicamente à diminuição das proteínas, decorrentes da desnutrição. Outros elementos nutricionais tais como ferro, cobre, magnésio, cálcio, zinco, vitaminas do complexo B, ácido ascórbico e tocoferol são igualmente importantes, uma vez que esses elementos participam da composição e da manutenção da integridade do sistema oxidase de função mista. Assim, dietas pobres em proteínas aumentam a toxicidade de substâncias ativas, mas reduzem a de substâncias que necessitam

de biotransformação prévia para se tornarem ativas. A letalidade e a hepatotoxicidade da dimetilnitrosamina são baixas em ratos mantidos sob dieta pobre em proteínas. Nesses animais, a intensidade de N-desmetilação do composto é reduzida, prevenindo a primeira fase de sua conversão para um agente alquilante.

O jejum de um dia reduz drasticamente a concentração de glutatona hepática. Nessas condições, há potencialização da hepatotoxicidade do paracetamol, bromobenzeno e outros compostos que são desintoxicados pela glutatona.

Estado patológico. A biotransformação de xenobióticos pode ser alterada sob diversas condições de doenças. As doenças hepáticas em particular, como cirrose, icterícia obstrutiva, carcinomas e hepatite, acarretam reduções drásticas das atividades enzimáticas do fígado, acompanhadas de queda da taxa de biotransformação de agentes químicos. Comprometimentos cardiovasculares que resultam na diminuição do fluxo sanguíneo hepático modificam igualmente a biotransformação e a depuração de xenobióticos.

5.2.2. Fatores externos. Entre os fatores externos que interferem na biotransformação estão certas substâncias que atuam sobre os sistemas enzimáticos, ativando-os ou inibindo-os. São os indutores e os inibidores enzimáticos (Tabela 5).

Indução enzimática. A atividade enzimática do sistema oxidase de função mista, responsável pela maioria das reações oxidativas de xenobióticos (citocromo P-450), pode ser estimulada por substâncias do tipo hormônios esteroidais, inseticidas clorados, barbitúricos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos etc. Esse fenômeno chamado indução enzimática, além de acelerar a biotransformação de vários xenobióticos, estimula também a sua própria, pelo aumento da síntese protéica, resultando em fenômeno de tolerância metabólica ou cinética.

O primeiro relato sobre a indução enzimática foi feita no início da década de 1950 por Richardson e seus colaboradores, após observarem que o potente agente carcinogênico, dimetilaminoazobenzeno (DMAAB) não produz hepatomas quando administrado juntamente com o 3-metilcolantreno. Inicialmente, a indução foi observada com a monooxigenase dependente do citocromo P-450, porém outras enzimas, como álcool desidrogenase e transferases,

também podem ser induzidas após exposição a estes agentes indutores.

O fenobarbital e o 3,4-benzopireno são os protótipos de agentes indutores enzimáticos potentes. Eles representam as duas classes de indutores. A indução por fenobarbital é demorada; em experiências laboratoriais, a indução em ratos requer pelo menos três dias de tratamento com o fármaco. Por outro lado, o efeito indutor do 3,4-benzopireno é rápido, instalando-se em poucas horas. Em compensação, a duração da indução pelo fenobarbital mais é curta do que a causada pelo 3,4-benzopireno. A indução pelo fenobarbital caracteriza-se por aumento do volume do fígado, proliferação do retículo endoplasmático, da síntese protéica e do teor do citocromo P-450, enquanto que na indução pelo 3,4-benzopireno estas alterações são menos acentuadas.

As interações que ocorrem entre os fármacos, muitas vezes, são decorrentes da indução enzimática provocada por um dos agentes. É o caso, por exemplo, da interação entre o antibiótico rifampicina e o anti-coagulante varfarina, em que a rifampicina age como indutor enzimático e reduz a concentração plasmática da varfarina. Na vigência da ação do indutor, uma dose maior de varfarina é requerida, por causa de sua rápida metabolização, entretanto, quando se interrompe a administração do indutor, a velocidade de biotransformação do anticoagulante volta a ser normal e a dose utilizada passa a ser tóxica, podendo provocar grave hemorragia.

Em animais previamente tratados com indutores enzimáticos, como fenobarbital, fenilbutazona e aminopirina, os efeitos farmacológicos da zoxazolamina e do hexobarbital são significativamente reduzidos, ao mesmo tempo em que seu metabolismo é aumentado. A atividade analgésica da associação de propoxifeno, paracetamol e hidroxizina *in vivo* é igualmente diminuída, quando estas são administradas juntamente com o fenobarbital.

O 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), um potente indutor de atividade aril-hidrocarbono hidroxilase (AHH), liga-se a um receptor citosólico, chamado AhR (receptor de hidrocarboneto), presentes em inúmeras células, entre as quais a hepática. O complexo agonista-receptor é translocado para o núcleo, onde se liga a regiões específicas do DNA e codifica para síntese de proteínas, entre as quais as enzimas de biotransformação, como as do citocromo P-450. Outros agonistas do receptor AhR, como o benzopireno, o 3-metilcolantreno, outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e 3,3',4,4'-tetraclobifenila deslocam o TCDD de seu receptor, induzindo síntese protéica pelo mesmo mecanismo.

Tabela 5. Alguns indutores e inibidores do citocromo P-450.

Citocromo P-450	Indutores	Inibidores
CYP1A	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos Benzopireno Rifampicina	Fluvoxamina Furafilina
CYP2B	Fenobarbital	
CYP2C	Carbamazepina Rifampicina Prednisona	Fluoxetina Omeprazol Fluvoxamina
CYP2D	Rifampicina	Fluoxetina Quinidina Cimetidina
CYP2E	Etanol, Isoniazida	Dissulfiram
CYP3A	Barbitúricos Carbamazepina Fenitoína Rifampicina	Cetoconazol Itraconazol Eritromicina

Outro mecanismo para aumentar a biotransformação é a estabilização da enzima contra a degradação. Este pode ser um mecanismo envolvido no aumento da concentração de CYP2E1 pelo etanol, acetona e pirazol. A concentração aumentada da CYP2E1 tem importantes implicações toxicológicas, já que esta enzima é responsável pela ativação de inúmeras substâncias ambientais (tetracloreto de carbono, dimetilnitrosamina) a metabólitos tóxicos e carcinogênicos.

As isoenzimas do citocromo P-450 de tecidos extra-hepáticos não são prontamente induzidas pelo fenobarbital e compostos que produzem um padrão similar de indução. Entretanto, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são efetivos em tecidos extra-hepáticos tais como pulmões, rins, trato intestinal e pele, uma vez que o receptor AhR está presente nesses tecidos.

Com exceção de GSH-S-transferases, a maioria das enzimas de biotransformação de fase II não é facilmente induzida.

Inibição enzimática. Certas substâncias são capazes de reduzir a biotransformação de xenobióticos, inibindo expressão e atividade das enzimas metabolizadoras e assim são chamadas inibidores enzimáticos.

A inibição enzimática envolve mecanismos múltiplos, desde a inibição da síntese protéica até a competição com os substratos nos centros ativos comuns das enzimas. Dentre as numerosas enzimas que so-

frem interferência de inibidores, assumem especial importância as colinesterases, a monoaminoxidase (MAO), a aldeidodesidrogenase, o citocromo P-450.

A inibição dessas enzimas causa acúmulo de seus substratos no organismo e, conseqüentemente, aumento da intensidade e duração de seus efeitos biológicos. Os fármacos, sob influência de inibidores, tendem a apresentar efeitos terapêuticos, assim como efeitos adversos mais acentuados. Entretanto, tratando-se de substâncias que sofrem bioativação, a inibição enzimática tende a reduzir seu efeito. A intoxicação por metanol, por exemplo, pode ser amenizada, retardando sua passagem para o formaldeído, que é o metabólito tóxico.

A inibição da aldeído-desidrogenase foi outrora utilizada no tratamento do alcoolismo crônico. O dissulfeto de tetraetiluram (dissulfiram) foi o fármaco mais usado e, na vigência de sua ação, a ingestão de bebida alcoólica provocava uma série de sintomas de intoxicação, como náuseas, vômito e hipotensão, desencadeados pelo acúmulo de aldeído. Ao associar o mal estar ao uso do álcool, o paciente abandonava o consumo da bebida alcoólica.

A inibição da monoaminoxidase (MAO) pela tranilcipromina, que promove acúmulo de neurotransmissores, como dopamina, norepinefrina e serotonina nos seus sítios de ação, é um dos tratamentos utilizados em neuropsiquiatria. A inibição da degradação da acetilcolina pela acetilcolinesterase pode ter aplicação terapêutica ou ser mecanismo de intoxicação. O benefício farmacológico é demonstrado pelo emprego da neostigmina em circunstâncias que requerem maior atividade muscarínica sobre os órgãos, tais como intestino, bexiga, após uma cirurgia, e nas placas terminais para acelerar o desbloqueio neuromuscular. A inibição da enzima acetilcolinesterase é o mecanismo da intoxicação por inseticidas organofosforados. Assim, a intoxicação por esses agentes caracteriza-se pela acentuada sudorese, salivação, lacrimejamento, miose, diarreia, desencadeados pelo acúmulo de acetilcolina (Tabela 6).

Tabela 6. Inibidores de enzimas não pertencentes ao citocromo P-450.

Inibidor	Enzima	Efeito
Inseticidas fosforados	Colinesterases	Acúmulo de acetilcolina nos seus sítios de ação
Tranilcipromina Fenelzina	Monoaminoxidase	Acúmulo de neurotransmissores adrenérgicos
Dissulfiram Furazolidina Metronidazol	Aldeído desidrogenase	Acúmulo de aldeído no organismo
3-metilpirazol	Álcool desidrogenase	Acúmulo de álcoois

O citocromo P-450 é inibido por várias substâncias. Tem sido mostrado experimentalmente que o SKF525-A (éster dietilaminoctanol do ácido difenilpropilacético), inibidor das enzimas do citocromo P-450, por si só não produz efeito farmacológico importante, mas prolonga os efeitos de fármacos lipossolúveis do tipo barbitúrico, zoxazolamina, analgésicos e outros. Neste caso, a associação do hexobarbital com o SKF525-A prolonga o tempo de sono induzido pelo hexobarbital em cerca de três vezes. O SKF525-A atua sobre o sistema citocromo P-450 por mecanismo não competitivo.

Em menor grau, a etionina, a puomicina, a dactinomicina, o cloranfenicol, a tetraciclina, entre outros, inibem o sistema enzimático do retículo endoplasmático, por interferir na síntese protéica.

6. EXCREÇÃO

Excreção é o processo pelo qual uma substância é eliminada do organismo. Os agentes tóxicos são excretados por diferentes vias e, na maioria das vezes, sob forma de produtos mais hidrossolúveis, após sua biotransformação.

As vias de excreção mais representativas são a urinária, a fecal e a pulmonar. A urina excreta substâncias hidrossolúveis, enquanto as fezes carregam substâncias não absorvidas no trato digestivo e também os produtos excretados pela bile. A via pulmonar é a responsável pela excreção de gases e vapores.

6.1. Excreção renal

Os rins exercem importante papel depurador do sangue, excretando substâncias polares e hidrossolúveis. São basicamente três os mecanismos envolvidos na formação da urina e na excreção de substâncias, a saber: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular.

Os capilares glomerulares possuem grandes poros (70 nm), por onde passam todos os elementos contidos no sangue, exceto algumas estruturas, como por exemplo elementos figurados do sangue e macromoléculas protéicas. Os xenobióticos ligados às proteínas não são filtrados por causa do tamanho do seu complexo, tendo, portanto, maior permanência no organismo. Após a filtração, as partículas hidrossolúveis são excretadas com a urina, enquanto as moléculas lipossolúveis são reabsorvidas pelo túbulo proximal, caindo novamente na circulação sistêmica. A excreção de substâncias de natureza ácida ou básica sofre grande influência do pH da urina, uma vez que substâncias na forma molecular

são mais facilmente reabsorvidas pelo túbulo proximal. Assim, a elevação do pH pela administração de bicarbonato de sódio aumenta a ionização de substâncias de caráter ácido, como barbitúricos e ácido acetilsalicílico facilitando sua excreção.

Alguns agentes tóxicos são excretados por processo chamado secreção tubular, que consiste na passagem desses agentes do sangue diretamente para a urina, nos túbulos proximais, por mecanismo de transporte ativo. São excretados por secreção tubular os ânions orgânicos (ácidos) e cátions orgânicos (bases) que têm como protótipos, respectivamente, o *p*-aminoipurato e a *N*-metilnicotinamida.

Como todo processo de transporte ativo, na secreção tubular, pode haver competição entre as substâncias de mesma natureza. Este mecanismo foi utilizado, por exemplo, para retardar a excreção e aumentar o tempo de ação da penicilina, com a associação à probenecida, um ácido que compete pelo mesmo sistema de secreção tubular que o usado pela penicilina.

No entanto, esse mecanismo competitivo pode ser prejudicial ao organismo quando concorrem substâncias tóxicas, como é o caso de diuréticos sulfonamídicos que retardam a excreção do ácido úrico, provocando seu acúmulo. A manifestação aguda desta interação pode ser a crise de gota, pelo acúmulo de ácido úrico em articulações.

Os transportes ativos também estão envolvidos no processo de reabsorção tubular. Da mesma forma que na secreção para o túbulo proximal, competição por estes sistemas interfere com o tempo de circulação de agentes químicos, conferindo aumento/diminuição de eficácia terapêutica ou de toxicidade dependendo do agente.

Polimorfismos nos sistemas de transportes ativos presentes no túbulo proximal, idade, insuficiência renal ou circulatória e interações medicamentosas alteram a excreção renal.

6.2. Excreção pelo trato digestivo

A parte não absorvida dos agentes químicos pela via oral é excretada com as fezes.

Nas fezes são encontrados, além de agentes tóxicos não absorvidos, como por exemplo inseticida paraquat e curare, produtos de biotransformação de diversas substâncias procedentes do fígado, via biliar. Há evidências também da passagem de substâncias do sangue diretamente para o intestino por difusão passiva. Certos ácidos e bases orgânicas podem ser excretados com as fezes, após sofrerem secreção ativa no intestino.

A excreção biliar constitui um dos mais importantes meios de prevenir a intoxicação por xenobióticos, principalmente quando estes agentes após absorção

intestinal alcançam o fígado antes de cair na circulação. O efeito de primeira passagem ou eliminação pré-sistêmica são termos que indicam, entre outros, os mecanismos exercidos pelo fígado. Parte das substâncias biotransformadas no fígado concentra-se na vesícula biliar e, em seguida, transportada para o duodeno juntamente com a bile. No intestino, os xenobióticos e seus metabólitos podem ser excretados com as fezes ou, dependendo de suas propriedades físico-químicas, serem reabsorvidos, descrevendo o percurso conhecido como ciclo entero-hepático.

Conforme a relação entre as concentrações na bile e no plasma, as substâncias são classificadas em três tipos: A, B e C. As substâncias do tipo A apresentam a relação de suas concentrações na bile e no plasma de aproximadamente 1 e são representadas pelo sódio, potássio, glicose, mercúrio, tálio, cério e cobalto, entre outros. As substâncias do tipo B apresentam a relação maior do que 1 e incluem ácidos biliares, bilirrubina, sulfobromoftaleína, chumbo, arsênico, manganês etc. As do tipo C apresentam relação menor que 1 e têm como exemplo a inulina, albumina, zinco, ferro, ouro e cromo. Os compostos do tipo B são rapidamente excretados na bile. A passagem desses compostos do plasma para a bile é efetuada mediante transporte ativo.

A excreção biliar de ácidos orgânicos, como a sulfobromoftaleína e a indocianina verde, é utilizada no teste de função hepática. O teste consiste na injeção desses corantes intravenosamente e na determinação do seu perfil plasmático. Concentrações elevadas no plasma, indicam depuração biliar reduzida em decorrência ao dano hepático, uma vez que estes compostos são excretados predominantemente pela bile.

Os mecanismos de transporte ativo são importantes na excreção fecal. A existência de transportes ativos para metais no fígado favorece a excreção destes pela bile. Por exemplo, o chumbo é excretado para a bile contra gradiente de concentração, na proporção de bile para plasma de 100:1.

As substâncias de baixo peso molecular são pouco excretadas pela bile, enquanto substâncias livres ou conjugadas com peso molecular superiores a 325 daltons são excretadas em maiores quantidades. Os conjugados com glutatona ou com ácido glicirônico são excretados em grande quantidade na urina. Os conjugados excretados pela bile, que não são reabsorvidos no intestino, podem ser hidrolisados sob ação da microflora intestinal, gerando substâncias suficientemente lipossolúveis para serem reabsorvidas, alcançando o fígado e serem excretados pela bile.

A reabsorção de agentes tóxicos, em particular, é indesejável visto que, através do ciclo entero-hepático, eles terão sua meia-vida biológica aumentada.

Na intoxicação por metilmercúrio, por exemplo, utilizou-se outrora, resina politiol para complexar com o mercurial e prevenir sua reabsorção. O fenobarbital, além de favorecer as reações de conjugação por indução enzimática, aumenta o fluxo biliar e pode contribuir na excreção biliar de muitas substâncias.

6.3. Excreção pelos pulmões

As substâncias gasosas e voláteis são excretadas principalmente pelos pulmões. O bafômetro, utilizado para a determinação de concentração etanólica no plasma, é baseado no princípio da proporcionalidade entre a quantidade de etanol eliminada e a sua pressão de vapor.

A excreção de gases é inversamente proporcional à quantidade de sua solubilização. Por exemplo, o gás etileno, com baixa solubilidade no sangue, é rapidamente excretado pelos pulmões, enquanto que o clorofórmio, que é altamente solúvel no plasma, é excretado lentamente.

Da mesma forma que na absorção, o fator limitante de excreção para substâncias altamente solúveis no sangue é a ventilação (respiração), enquanto para substâncias pouco solúveis no sangue é a perfusão (circulação).

6.4. Excreção por outras vias

Agentes tóxicos podem ser excretados ainda por outras vias, tais como suor, saliva, lágrimas e leite. As excreções por estas vias são dependentes de diferenças de pHs entre o plasma e as glândulas ou tecidos, do pKa das substâncias, da lipossolubilidade e da presença de transportes ativos.

A excreção de agentes tóxicos pelo leite pode levar à intoxicação da criança amamentada, assim como intoxicação de pessoas que ingerem leite de vaca e seus produtos contaminados. As substâncias lipossolúveis do tipo DDT, policloretos e polibrometos de bifenilas são solúveis na gordura do leite e assim podem ser excretados por simples difusão. Substâncias básicas também concentram-se preferencialmente no leite do que no plasma, por diferenças de pH. O pH do leite é inferior ao do sangue.

Da mesma forma que o leite, a saliva possui pH menor que o sangue e substâncias básicas difundem mais facilmente do plasma. Assim, a saliva tem sido considerada material biológico importante para a detecção de drogas de abuso, como etanol, cocaína e anfetaminas, mesmo porque a coleta deste material é menos invasiva que o sangue e apresenta menor probabilidade de adulteração que a urina.

7. PARÂMETROS BIOLÓGICOS INDICADORES DA ELIMINAÇÃO

Dois parâmetros toxicocinéticos importantes que expressam a eliminação são a meia-vida ($t_{1/2}$) e a depuração (Dp) ou *clearance* (Cl).

A meia-vida representa o tempo requerido para que a concentração plasmática de um determinado agente seja reduzida a 50%, após sua completa absorção e distribuição.

A depuração é a capacidade do organismo de eliminar uma substância do plasma. Os principais órgãos envolvidos no processo de depuração são o fígado e os rins. Enquanto o fígado elimina a substância biotransformando-a em seus metabólitos e excretando-os via biliar, os rins promovem a excreção da substância e seus metabólitos juntamente com a urina. A depuração total é a soma das depurações individuais do agente químico por vários órgãos e tecidos do organismo.

A depuração renal é definida como a quantidade de excreção dividida pela concentração média da substância no plasma. A depuração renal de creatinina é normalmente usada como índice de função renal, pois essa substância endógena sofre filtração glomerular completa e é sujeita à mínima secreção tubular e reabsorção. Vários fatores interferem na depuração renal, entre os quais pH urinário, fluxo sanguíneo renal, fixação protéica da substância no plasma, idade do indivíduo e doença renal e cardiovascular.

8. BIBLIOGRAFIA

- BORST, P.; EVERS, R.; KOOL, M.; WJNHOLDS, J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst*, v.92, p.1295-1302, 2000.
- BOWMAN, W.C.; RAND, M.J. *Textbook of Pharmacology*. Oxford: Blackwell, 1980.
- BROSEN, K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Implication for clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinetics*, v.8, p.220-239, 1990.
- De LUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; PLANETA, C.S.; GALLACCI M.; AVELLAR M.C.W. *Farmacologia Integrada*. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.
- FROMM, M.F. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends in Pharmacol Sci.*, v.25, p.423-429, 2004.
- GILBALDI, M.; PERRIER, D. *Pharmacokinetics*. 2.ed., New York: Meel Dekker, 1982.
- HANNEMANN, F.; BICHET, A.; EWEN K.M.; BERNHARDT, R. Cytochrome P450 systems - biological variations of electron transport chains. *Biochim Biophys Acta*, v.1770, p.330-344, 2007.
- LAMBLE, V.W. (ed). *Drug metabolism and distribution*. Amsterdam: Elsevier, 1983.
- MITCHELL, V.R.; HORNING, M.G. *Drug metabolism and Drug Toxicity*. New York: Raven Press, 1984.

- NEBERT, D.E.; GONZALEZ, F.J. Cytochrome P-450 gene expression and regulation. *Trends in Pharmacol. Sci.*, v.16, p.160-164, 1985.
- NELSON, D.R.; KAMATAKI, T.; WEXMAN, D.J. The P-450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell. Biol.*, v.12, n.1, 1993, p.1-51.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R. *Rang & Dale's Pharmacology*. 6th ed., Churchill Livingstone, Elsevier, 2007.
- VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; De LUCIA, R.; OGA, S. *Farmacologia Integrada*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1988.
- ZANINI, A.C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 5.ed., São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1994.

Toxicodinâmica

Seizi Oga, Tania Marcourakis e Sandra Helena P. Farsky

SUMÁRIO

- | | |
|---|---|
| 1. Conceitos | 4.4. Complexação com biomoléculas |
| 2. Agentes tóxicos | 4.4.1. Componentes enzimáticos |
| 3. Seletividade de ação | 4.4.2. Proteínas |
| 4. Mecanismos gerais | 4.4.3. Lipídios |
| 4.1. Interações de agentes tóxicos com receptores | 4.4.4. Ácidos nucleicos |
| 4.2. Interferências nas funções de membranas excitáveis | 4.5. Perturbação de homeostase cálcica |
| 4.3. Inibição da fosforilação oxidativa | 5. Fatores determinantes da intoxicação |
| | 6. Bibliografia |
-

1. CONCEITOS

A Toxicodinâmica estuda os mecanismos da ação tóxica exercida por substâncias químicas sobre o sistema biológico, sob os pontos de vista bioquímico e molecular. Desta forma, os dados obtidos são fundamentais para:

1. estimar a possibilidade do agente químico causar efeitos deletérios e qual população pode ser atingida, ou seja, a avaliação do risco;
2. estabelecer procedimentos preventivos e estratégias de tratamentos;
3. desenvolver produtos específicos, com maior seletividade para a espécie de interesse, como por exemplo no caso de pesticidas mais seletivos que não cause toxicidade a seres humanos e animais.

Os dados obtidos também podem ser utilizados como ferramentas científicas. A compreensão dos mecanismos da neurotransmissão e da carcinogênese, por exemplo, foi beneficiada pelo estudo do mecanismo de ação de xenobióticos.

Pelo elevado número de agentes químicos com potencial tóxico, os mecanismos de ação são os mais diversos. Obviamente que o efeito tóxico depende primordialmente do agente químico alcançar e permanecer no sítio de ação. Desta forma, os fatores que facilitam a absorção, a distribuição para o sítio alvo, a biotransformação, caso o agente tóxico seja produto destas reações, ou que impeçam sua eliminação, facilitam o alcance do agente químico no sítio de ação. Neste local, a molécula ativa interage com o sítio molecular por meio de diferentes reações que são determinadas pelas características físico-químicas e estruturais do agente químico e do sítio molecular (Figura 1).

No caso de medicamentos, é importante ressaltar os conceitos de reações adversas e de intoxicação. As reações adversas, não desejadas, são aquelas provocadas com doses terapêuticas do medicamento e ocorrem pelo fato do medicamento nem sempre possuir seletividade para um único alvo molecular ou porque este alvo encontra-se distribuído em diferentes tecidos do organismo. A intoxicação medicamentosa é decorrente de dose excessiva, seja ela acidental ou intencional.

As toxicidades provocadas por xenobióticos podem ser classificadas em agudas e crônicas, conforme o número e a persistência da exposição do sistema biológico ao agente. A intoxicação aguda é decorrente de uma única exposição ou de exposições múltiplas ao agente tóxico, num período de tempo aproximado de 24 horas. Os efeitos surgem de imediato ou no decorrer de alguns dias, no máximo 2 semanas. Experimentalmente, a avaliação da toxicidade aguda de xenobióticos é feita utilizando pelo menos 3 espécies animais, sendo uma não roedora. Geralmente, após a administração de uma única dose, os animais são ob-

servados quanto aos sinais e sintomas de intoxicação e o percentual de mortalidade para o cálculo de doses letais. Os parâmetros mais utilizados para expressar o grau de toxicidade aguda de substâncias químicas são a DL_{50} (dose letal 50%) e a DL_{10} (dose letal 10%) que correspondem às doses que provavelmente matam, respectivamente, 50% e 10% de um lote de animais utilizados para os ensaios experimentais. Esses valores são calculados estatisticamente a partir de dados obtidos experimentalmente, correlacionando as doses das substâncias e as mortalidades dos animais, em ensaios denominados quantais.

Além de doses letais, podem se determinar ainda as doses efetivas ou eficazes 50% (DE_{50}) ou 90% (DE_{90}), que são as doses que promovem efeitos desejados em 50% ou 90%, respectivamente, nos animais submetidos aos ensaios experimentais. Esses valores são freqüentemente utilizados para expressar a eficácia dos medicamentos e sua correlação com as doses letais permite determinar os índices chamados Índice Terapêutico (IT) e Margem de Segurança (MS), que são calculados conforme as expressões:

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

$$MS = \frac{DL_{10} - DE_{90}}{DE_{90}} \cdot 100$$

Quanto maior é o valor do Índice Terapêutico ou da Margem de Segurança de uma substância, menor será o risco de promover intoxicação.



Figura 1. Mecanismos que influenciam a chegada de um xenobiótico no seu local de ação.

A intoxicação crônica resulta de exposições repetidas com o agente tóxico, num período de tempo prolongado, de meses ou anos. Muitos compostos não chegam a causar danos após algumas exposições, porém, em casos de exposições prolongadas, podem promover efeitos lentos e graves, como são os casos de mutagenicidade e carcinogenicidade.

2. AGENTES TÓXICOS

Os agentes tóxicos apresentam estruturas químicas das mais variadas e podem ser classificados utilizando-se critérios diferentes, conforme a finalidade de seu estudo. Entre os critérios comumente usados, têm-se por exemplo o químico (aminas aromáticas, hidrocarbonetos halogenados), o físico (gás, líquido e sólido), o bioquímico (inibidor de sulfidril, causador de metemoglobinemia) e o farmacológico (*d*-tubocurarina, alfa-bungarotoxina – bloqueadores de receptores nicotínicos da acetilcolina; picrotoxina – bloqueador dos canais de cloro GABA-dependente).

A exposição dos seres vivos aos agentes tóxicos ocorre por várias maneiras. A exposição ocupacional se dá geralmente em recintos fechados, como fábricas e armazéns, onde os trabalhadores podem se expor durante período de tempo prolongado às diferentes substâncias, como a metais, inseticidas, herbicidas etc. A exposição também pode ocorrer pelo meio ambiente, uma vez que em grandes cidades, onde existem inúmeras fábricas e intensa circulação de carros movidos à gasolina e diesel, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e o monóxido de carbono são poluentes do ar atmosférico. Outro tipo de intoxicação é a causada por medicamentos, que é decorrente não só pela exposição ao princípio ativo, mas também pela presença de excipientes e solventes que podem promover efeitos indesejáveis. O mesmo pode acontecer com a exposição a alimentos e bebidas populares que contêm substâncias ativas do tipo etanol, xantínicos, flavorizantes, além de corantes e conservantes, muitas vezes responsáveis pelos efeitos tóxicos.

3. SELETIVIDADE DE AÇÃO

Todas as substâncias químicas tóxicas produzem seus efeitos alterando as condições fisiológicas e bioquímicas normais das células.

Alguns compostos do tipo ácido ou base atuam indistintamente sobre qualquer órgão, causando irritação e corrosão nos tecidos de contato. Outros compostos são mais seletivos no seu modo de ação e causam danos a um tipo de órgão ou estrutura, chamado estrutura-alvo, sem lesar outros. Essas estru-

turas-alvo freqüentemente são moléculas protéicas que exercem importantes funções no organismo tais como enzimas, moléculas transportadoras, expressão gênica, canais iônicos e receptores.

As diferenças fisiológicas e bioquímicas existentes entre as espécies animais determinam também variação de seletividade de ação de xenobióticos. Na agricultura, por exemplo, usam-se pesticidas seletivos para combater certos fungos e insetos, sem causar danos significativos às outras espécies vivas. Ademais, a toxicidade seletiva de certos inseticidas, usados em forma de *spray*, reside no fato de os insetos absorverem maior quantidade do agente do que o homem, pela sua maior área de superfície de contato em relação à sua massa corporal.

Na medicina, os antibióticos são úteis pela toxicidade seletiva que eles possuem sobre os microorganismos causadores da doença. As penicilinas e as cefalosporinas agem seletivamente sobre as paredes celulares presentes nas bactérias, mas ausentes nas células animais. Ainda, a seletividade pode ser resultado da diferença bioquímica entre dois tipos celulares. Exemplificando esta afirmação, as bactérias não absorvem ácido fólico, mas sintetizam-no a partir do ácido *p*-aminobenzóico, ácido glutâmico e pteridina, enquanto que os mamíferos não sintetizam o ácido fólico, mas o retiram de sua dieta. As sulfonamidas são seletivamente tóxicas às bactérias, por competirem com o ácido *p*-aminobenzóico na incorporação deste na molécula do ácido fólico.

Outro ponto de seletividade de agentes químicos capazes de levar à toxicidade é a diferença entre o conteúdo de enzimas de biotransformação. Os ratos, por exemplo, desenvolvem tumor no fígado com doses de aflatoxina B₁, uma toxina de fungo, que não provocam o mesmo efeito em camundongos. Este fato é decorrente dos camundongos possuírem maiores concentrações da enzima glutatona S-transferase, responsável pela conjugação do metabólito oxidado da aflatoxina B₁ (epóxido), que é carcinogênico.

Alguns agentes químicos, por características físico-químicas, possuem seletividade específica para determinados tecidos onde se acumulam (tecidos de depósito). É o caso do flúor, que em concentrações acima das permitidas, interage com a matriz óssea, conferindo fragilidade ao tecido (fluorose).

É importante ressaltar que a intensidade da intoxicação depende também do tecido atingido. Os tecidos epiteliais, incluindo o fígado, têm capacidade de regeneração na resposta a uma perda de sua massa tecidual, enquanto outros tecidos, como células nervosas, possuem capacidade de regeneração mais limitada. Ademais, a maioria dos órgãos tem

a capacidade de funcionamento que excede aquela requerida para homeostase normal, denominada de capacidade funcional de reserva. Por exemplo, um indivíduo pode viver bem após a retirada de um dos rins ou remoção da parte de seu pulmão, ou mesmo com a metade de sua quantidade de hemoglobina. Esse excesso funcional constitui um elemento crítico na capacidade do organismo sobreviver às graves agressões de agentes tóxicos.

4. MECANISMOS GERAIS

O entendimento do mecanismo molecular e bioquímico de agentes tóxicos bem como do local específico de sua ação é de capital importância para a aplicação de medidas preventivas e terapêuticas de intoxicação. Os mecanismos gerais mais conhecidos podem ser descritos conforme seguem.

4.1. Interações de agentes tóxicos com receptores

Os receptores são elementos sensoriais no sistema de comunicações químicas que coordenam a função de todas as células no organismo. São constituídos por macromoléculas ou parte delas, situadas nas membranas celulares, no citoplasma ou no núcleo. Fisiologicamente, a estimulação de receptores é feita por um agonista que promove efeitos biológicos característicos. As respostas desencadeadas pelos órgãos são rápidas ou lentas, dependendo da estrutura molecular e dos mecanismos de transdução envolvidos. Por exemplo, os receptores nicotínicos da acetilcolina, o receptor GABA e o receptor do glutamato desenvolvem respostas rápidas por ativarem canais iônicos constitutivos, enquanto os receptores de hormônios, os muscarínicos da acetilcolina e os adrenérgicos causam efeitos relativamente lentos por levarem à ativação de segundos mensageiros necessários para a transdução do sinal.

A ligação entre o receptor e o ligante é normalmente reversível e pode ser descrita pela expressão:



A constante de dissociação do complexo formado pode ser expressa como:

$$Kd = k_1/k_2 = [R][S] / [RS] \quad (2)$$

onde [R], [S] e [RS] representam, respectivamente, as concentrações do receptor livre, do agente ligante e do receptor complexado com o ligante. O ligante, naturalmente, pode ser uma substância endógena que interage com o receptor para produzir uma resposta fisiológica normal, ou pode ser uma substância exó-

gena que promova ativação (agonista) ou bloqueio (antagonista) da resposta.

O número total de receptores pode ser escrito:

$$[R]_t = [RS] + [R] \quad (3), \text{ portanto,}$$

$$[R] = [R]_t - [RS] \quad (4),$$

substituindo a relação (4) na expressão (2) e efetuando o rearranjo, obtém-se:

$$[RS] / [R]_t = [S] / Kd[S]$$

A relação $[RS]/[R]_t$ representa a fração de receptores que está ocupada pelo ligante quando está presente o toxicante na concentração [S]. Se o efeito (E) resultante da interação entre ligante (S) e o receptor (R) é dependente da fração de receptores ocupados pelo ligante, a magnitude de resposta pode ser descrita:

$$E = [S] / Kd[S]$$

ora, esta equação expressa uma função hiperbólica e é a base da cinética de Michaelis-Menten, descrita para interação enzima-substrato. Essas ligações possuem alta estereoseletividade de ação e qualquer alteração estrutural do ligante tende a modificar ou abolir o efeito.

Por exemplo, a atropina e a escopolamina ligam-se ao receptor muscarínico nos sistemas nervosos central e autônomo bloqueando a ação da acetilcolina. Os receptores nicotínicos da acetilcolina situados nos gânglios são bloqueados pelo hexametônio, enquanto que os situados na placa terminal da junção neuromuscular são bloqueados pelo decametônio e *d*-tubocurina. Em todos esses exemplos, os ligantes exógenos bloqueiam a ação da acetilcolina que é o mediador fisiológico normal nesses sítios de ação. A *d*-tubocurina, um alcalóide extraído de várias plantas da América do Sul, é um potente bloqueador da musculatura estriada. É encontrada juntamente com outros alcalóides, cuja mistura é conhecida como curare e é utilizada como veneno nas flechas pelos índios. A *d*-tubocurina, assim como os fármacos sintetizados posteriormente para uso clínico, possuem estrutura com amônio quaternário que dificulta sua absorção pelo tubo digestivo. Na junção neuromuscular, esses compostos atuam como antagonistas competitivos de acetilcolina; suas moléculas se ligam aos receptores nicotínicos da placa terminal, mas são incapazes de desencadear o processo de despolarização. Os músculos estriados, portanto, tornam-se flácidos, progressivamente, os primeiros a serem afetados são os músculos frágeis da face evoluindo para os mais potentes, dos membros e do tronco. Os músculos respiratórios são os últimos a

serem afetados e os primeiros a se recuperarem após a suspensão da ação do curare. Mesmo durante a cura-ção total, o indivíduo mantém a consciência e a percepção da dor, pois a *d*-tubocurarina não atinge o sistema nervoso central nem afeta o limiar à dor.

A nicotina proveniente do cigarro, em baixas concentrações, estimula os receptores de acetilcolina pós-sinápticos, situados nos gânglios, simpáticos e parassimpáticos, nas placas terminais de junções neuromusculares e nas supra-renais. No plano ganglionar, a nicotina provoca efeito estimulante de todos os órgãos autonômicos, tais como o coração, vasos e trato digestivo. Daí o efeito nocivo, por exemplo, em portadores de hipertensão arterial. Em concentrações elevadas, a nicotina pode causar despolarização persistente de membranas das fibras pós-sinápticas e depressão dos órgãos inervados.

4.2. Interferências nas funções e membranas excitáveis

A manutenção e a estabilidade das membranas excitáveis são essenciais à fisiologia normal dos tecidos. As substâncias químicas podem alterar a função das membranas por vários meios. Por exemplo, o fluxo de íons através de axônio neuronal pode ser bloqueado pelas substâncias que agem como bloqueador do canal de íons. É o caso do bloqueio de canais envolvidos na liberação de acetilcolina nas terminações do axônio neuronal, que medeia as contrações dos músculos esqueléticos, entre outros efeitos. Nesse processo de transmissão de informação nervosa para as fibras musculares, a liberação de acetilcolina é precedida de vários eventos físico-químicos, caracterizados pela entrada de íons sódio e saída de potássio através de membranas. A tetrodotoxina, derivada de gônadas, fígado e pele de peixe da família *Tetrodontidae*, bloqueia os canais de sódio, situados nas membranas axônicas, impedindo as trocas iônicas e liberação de acetilcolina. No Japão, a espécie de peixe conhecida como *fugu*, portadora de tetrodotoxina, é consumida em larga escala, principalmente em restaurantes especializados. Desta forma, sua preparação requer treinamento especial, mas, mesmo assim, tem havido alguns acidentes fatais.

No Brasil há uma espécie de peixe chamada *baiacu*, facilmente reconhecido, pois ele se insufla quando ameaçado, adquirindo uma forma esférica. Esta espécie possui tetrodotoxina e a intoxicação tem como consequência uma acentuada fraqueza muscular que evolui para paralisia completa e morte.

O veneno de sapo, a batracotoxina, encontrado na pele de anfíbio sul-americano *Phylllobates aurotaenia* aumenta a permeabilidade das membranas em repouso aos íons sódio. As células das membranas

tornam-se inicialmente hiperexcitáveis e o potencial de ação é prolongado; em seguida, elas se tornam despolarizadas e inexcitáveis. Nas células do miocárdio os efeitos são extra-sístoles e outras arritmias, culminando em fibrilação. Da mesma forma atuam o alcalóide aconitina, a veratridina, os inseticidas organoclorados e as piretrinas.

As toxinas botulínicas produzidas pelo microorganismo *Clostridium botulinum* complexam-se irreversivelmente ao axônio terminal colinérgico e bloqueiam a liberação de acetilcolina. O botulismo resulta da ingestão de alimento enlatado, contaminado com o microorganismo e caracteriza-se por paralisia parassimpática e motora progressiva, por boca seca, turvação da visão e dificuldade de deglutir, seguida por paralisia respiratória.

A β -bungarotoxina é uma proteína contida no veneno de várias espécies de serpentes da família *Naja* e possui ação semelhante à da toxina botulínica. O mesmo veneno contém outra toxina ativa, a α -bungarotoxina, que bloqueia os receptores da acetilcolina pós-sinápticos, causando paralisia muscular nos animais intoxicados.

Existem outras toxinas polipeptídicas que atuam de forma muito seletiva sobre os canais de potássio, dependente de cálcio, nas membranas celulares de músculos lisos e fígado. São exemplos, a apamina, isolada do veneno de abelha, a caribdotoxina, do veneno de escorpião e a dendrotoxina, do veneno de serpente *mamba verde*.

Muitos solventes orgânicos produzem efeitos depressores no sistema nervoso central por alterarem a fluidez de membranas, em face de sua propriedade lipofílica, tornando-a mais densa e rígida e comprometendo vários processos que necessitam mudanças rápidas e reversíveis na estrutura da membrana. O álcool fluidifica as membranas, dissolvendo o componente lipídico e diminuindo a viscosidade. Com o tempo, a membrana celular torna-se mais rígida e menos sensível ao efeito fluidificante do álcool.

4.3. Inibição da fosforilação oxidativa

Há muitas substâncias químicas capazes de desenvolver efeitos adversos interferindo com a oxidação de carboidratos na síntese de Adenosina Trifosfato (ATP). Essa interferência pode ocorrer por bloqueio do fornecimento de oxigênio aos tecidos. Por exemplo, a oxidação de ferro na hemoglobina (metemoglobina) pelos nitritos também interfere com o fornecimento de oxigênio, uma vez que a metemoglobina não consegue transportar moléculas de oxigênio. A utilização de oxigênio pelos tecidos é bloqueada pelo cianeto, sulfeto e azida, por causa da sua afinidade ao citocromo oxidase.

A formação final de ATP, via oxidação de carboidratos, pode ser bloqueada também em outros locais. Por exemplo, a rotenona e a antimicina A interferem com enzimas específicas na cadeia transportadora de elétrons; os nitrofenóis desacoplam a fosforilação oxidativa e o fluoroacetato de sódio inibe o ciclo dos ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs).

As consequências da depleção do ATP são muitas e incluem efeitos tais como interferência com a integridade da membrana, o funcionamento de bombas iônicas e a síntese protéica. A depleção significativa de energia, inevitavelmente, levará à perda de funções celulares. O desacoplamento aumenta o consumo de oxigênio e produção de calor. Observam-se, no homem, hipertermia, estimulação respiratória e circulatória, náusea, sudorese e coma.

4.4. Complexação com biomoléculas

4.4.1. Componentes enzimáticos. Entre os agentes tóxicos que atuam inibindo as enzimas estão os inseticidas organofosforados, N-metilcarbamato, cianeto, azatioprina.

Os inseticidas fosforados inativam as enzimas colinesterases e, em consequência, reforçam os efeitos da estimulação dos nervos colinérgicos pela acetilcolina endógena. As colinesterases possuem dois centros ativos, que são o centro aniônico, responsável pela ligação eletrostática do grupamento trietilamônio da acetilcolina, e o centro esterásico, que possui uma hidroxila pertencente à serina e que se liga ao carbono da carboxila da acetilcolina. Após esta ligação, há liberação de colina, seguida da inclusão de uma molécula de água no complexo, liberando, nesta etapa, o ácido acético e a enzima regenerada. Os grupamentos fosfatos dos inseticidas fosforilam o sítio esterásico, tornando a regeneração da enzima extremamente lenta, razão pela qual esta inibição é considerada irreversível. A função enzimática, portanto, fica na dependência da nova síntese de enzimas e os efeitos tóxicos são decorrentes do acúmulo da acetilcolina nas terminações nervosas.

Outro xenobiótico que atua sobre componentes enzimáticos é o cianeto que atua sobre o sistema responsável pela respiração tecidual nas mitocôndrias. Sua ação se faz na cadeia transportadora de elétron, complexando com *heme* do citocromo oxidase ou citocromo a₃, incapacitando-o de fixar o oxigênio. A morte celular é ocasionada pela inibição do aproveitamento de oxigênio, conseqüente ao bloqueio da transferência de elétrons do citocromo a₃ para o oxigênio molecular.

Alguns metais são inibidores enzimáticos, exercendo desta forma, suas ações tóxicas. O chumbo, mercúrio, cádmio e arsênio se complexam com gru-

pos sulfidrilas de proteínas, causando também lesão celular. Adicionalmente, o chumbo e o mercúrio, bem como certos hidrocarbonetos halogenados (hexaclorobenzeno), inibem enzimas específicas para a síntese do grupamento heme e as manifestações resultantes são as porfirias. Metais do tipo cobalto, berílio, cádmio e lantanídeos praseodímio são inibidores de diferentes isoenzimas do citocromo P-450 e podem interferir na biotransformação de xenobióticos lipofílicos, retardando sua eliminação.

O monóxido de carbono, gás liberado da combustão incompleta da matéria orgânica, se fixa à forma reduzida do ferro na hemoglobina, reduzindo o transporte de oxigênio aos tecidos, além de combinar-se com o citocromo oxidase.

4.4.2. Proteínas. Como já amplamente discutido no capítulo de Toxicocinética, os metabólitos resultantes das reações de fase I da biotransformação são, geralmente, intermediários eletrofílicos que interagem covalentemente com os sítios nucleofílicos das macromoléculas celulares, tais como proteínas, polipeptídios, RNA e DNA. Essas ligações com os constituintes celulares podem dar início de processos tóxicos como mutagenicidade, carcinogenicidade e necrose. Desta forma, vale ressaltar que inibidores e indutores das enzimas de fase I podem contribuir para a toxicidade de xenobióticos.

Uma vez que as reações de fase II são, na maioria das vezes, de inativação por conjugarem os metabólitos eletrofílicos com substratos endógenos para a excreção, a saturação das enzimas ou a depleção dos substratos endógenos podem levar à toxicidade.

Estas afirmações são ilustradas pelos seguintes exemplos:

- Aflatoxina B₁.** A aflatoxina B₁ é uma das micotoxinas produzidas pelos *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus*. Essa substância exerce alta hepatotoxicidade e hepatocarcinogenicidade, por meio de seu metabólito ativo, o 2,3-epóxido, que se liga covalentemente ao DNA. A toxicidade da aflatoxina B₁ depende da velocidade com que o organismo a metaboliza pelas monooxigenases do citocromo P-450. Há uma variação significativa entre as espécies animais na quantidade de formação de metabólito reativo e inativação do mesmo. Os ratos metabolizam aflatoxina rapidamente em relação aos camundongos, coelhos e aves. Ainda, a conjugação com a glutatona, mediada pela glutatona S transferase é menor em ratos se comparada a camundongos.
- 2-naftilamina.** Este composto sofre inicialmente N-hidroxilação sob ação do citocromo

P-450 dando metabólito carcinogênico. A segunda fase é a conjugação glicurônica e, neste caso, o metabólito resultante é desprovido de toxicidade. No entanto, na fase de excreção renal, o conjugado sofre ação de beta-glicuronisadas na bexiga formando o íon arilnitrenium reativo, capaz de interagir com radicais nucleofílicos. Este é mecanismo proposto para o maior número de casos de câncer na bexiga em trabalhadores expostos ao solvente.

- c) *Paracetamol*. O paracetamol é oxidado, na primeira fase da reação, catalisada pelo citocromo P-450, e conjugado, na segunda fase, com sulfato ou ácido glicurônico. O metabólito tóxico responsável pela necrose hepática, provavelmente é uma quinoneimina que é ligada à glutathione. Esse fato é evidenciado pela significativa depleção de glutathione e pelo concomitante aumento de hepatotoxicidade após administração de dose elevada de paracetamol em ratos.
- d) *Outros*. Cloranfenicol, fenilbutazona, bromobenzeno e tetracloreto de carbono provocam efeitos tóxicos por mecanismos semelhantes. Os grupos reativos resultantes de sua biotransformação reagem com macromoléculas teciduais de diversos órgãos. A anemia aplásica conseqüente ao uso prolongado de cloranfenicol pode estar relacionada à atuação de metabólito ativo do fármaco sobre a medula óssea. O bromobenzeno e o tetracloreto de carbono lesam o tecido hepático, especialmente na região onde há maior localização das enzimas de fase I responsáveis pelas biotransformações. A reserva de glutathione no fígado de animais tratados com essas substâncias é reduzida, mostrando seu importante papel na inativação dos metabólitos.

4.4.3. Lipídios. Embora alguns dos processos discutidos acima sejam capazes de produzir respostas adversas sem a morte das células, outros, eventualmente, levam à perda de função do órgão e até à morte celular. Isto ocorre principalmente quando a exposição ao toxicante se faz cronicamente, onde danos teciduais são cumulativos após repetidos episódios citotóxicos. Um dos principais mecanismos de morte celular é a peroxidação lipídica, que compreende uma série de reações químicas envolvendo a deterioração oxidativa dos ácidos graxos poliinsaturados, que pode romper as estruturas celulares e destruí-las.

A seqüência específica de eventos que causam danos celulares e morte é complexa e envolve vários mecanismos, entre os quais a necrose e a apoptose.

Na maioria das vezes, os metabólitos eletrofílicos formados a partir da bioativação dos agentes químicos iniciais são os responsáveis pelo desencadeamento do processo que pode gerar a morte celular. Exemplificando esta afirmação, o metabólito intermediário do tetracloreto de carbono, triclorometil, induz peroxidação lipídica e subseqüente destruição dos componentes celulares. Sua formação pode ocorrer por oxidação de um ou dois elétrons, mediada por enzimas, bem como por autooxidação de pequenas moléculas, tais como flavinas reduzidas e tióis. A transferência de elétrons de metais de transição do tipo ferro, para moléculas contendo oxigênio também pode dar início a reações de radical livre.

O processo de peroxidação lipídica pode ser visto em detalhes no capítulo de Radicais Livres e Antioxidantes.

4.4.4. Ácidos nucleicos. Há numerosos sítios nucleofílicos na molécula do DNA que podem prontamente reagir com agentes eletrofílicos, proveniente, muitas vezes, da reação de fase I da biotransformação. Por exemplo, a alquilação na posição O-6 da guanina na cadeia do DNA parece ser crítico para mutagenicidade e carcinogenicidade causadas por nitrosaminas. Entretanto, a ligação de agentes eletrofílicos a outros sítios, tais como as posições N-7, N-2 e C-2 da guanina, também é relevante.

A ligação do DNA a substâncias exógenas altera a expressão de produtos gênicos essenciais e necessários para a sobrevivência celular, podendo causar a morte ou desencadear uma série complexa de eventos, dando origem, por exemplo, ao câncer. No entanto, existem mecanismos de reparos intracelulares que podem reverter estas alterações. Se estas reversões forem eficazes, o dano ao DNA será eliminado e a célula sobreviverá sem seqüelas. Mas algumas podem escapar do reparo ou são reparadas incorretamente, permitindo a introdução do gene com a mutação e a sua propagação. Se a mutação ocorre numa célula somática, a lesão genética não pode ser passada para futuras gerações, mas serviria como precursora para o desenvolvimento eventual de câncer.

Para maiores detalhes dos mecanismos envolvidos nas lesões ao DNA ver capítulo de Mutagenese e Carcinogênese.

As interações covalentes de substâncias eletrofílicas com RNA, que também possui sítios nucleofílicos, podem perturbar suas funções intracelulares básicas, como, por exemplo, a síntese protéica.

4.5. Perturbação de homeostase cálcica

O cálcio funciona como segundo mensageiro na regulação de muitas funções intracelulares vitais

para as células, entre as quais ativação e inativação de uma série de enzimas; organelas intracelulares, microfilamentos, entre outros. Por exemplo, a organização de citoesqueleto normal é perturbada quando o cálcio intracelular aumenta, em função da dissociação de microfilamentos da actina e ativação de fosfolipases e proteases. Embora normalmente a ativação de fosfolipases mediada pelo cálcio desempenhe uma função protetora pela remoção de fosfolípidios peroxidados de membranas lesadas, quando ativadas pelas mudanças não fisiológicas na concentração de cálcio, as fosfolipases aumentam a quebra de fosfolípidios da membrana e podem levar ao dano ou à morte celular.

A alteração na homeostase cálcica intracelular resulta do elevado influxo de cálcio, liberação de íon cálcio de estoque intracelular e inibição de seu efluxo pela membrana plasmática. A interferência nestes processos é um mecanismo importante na ação de agentes tóxicos, entre os quais nitrofenóis, quinonas, peróxidos, aldeídos, dioxinas, alcanos e alcenos halogenados e alguns íons metálicos. Pela grande importância do cálcio nas inúmeras atividades intracelulares, os danos acarretados pela alteração na sua concentração dentro da célula são os mais diversos dependendo do tecido em questão.

5. FATORES DETERMINANTES DA INTOXICAÇÃO

Todos os efeitos tóxicos são conseqüentes das alterações fisiológicas e bioquímicas normais dos órgãos. A morte celular induzida num órgão por dano químico, dependendo de sua extensão, pode conduzir à falência desse órgão, mas pode também não causar nenhuma repercussão clínica significativa.

De regra, a extensão da lesão é diretamente proporcional à concentração do agente tóxico, exceto para algumas reações do tipo de sensibilização em que a concentração do agente alergênico é pouco relevante. Portanto, a toxicocinética, a par da potência de cada agente, constitui um dos fatores decisivos no desencadeamento dos fenômenos de intoxicação (Figura 1).

A toxicocinética, por sua vez, é dependente de inúmeros fatores, entre os quais, a via de acesso do agente ao organismo, suas propriedades físico-químicas e do estado fisiopatológico do indivíduo exposto,

particularmente no que tange às funções cardíacas, hepáticas e renais. A insuficiência cardíaca reduz a circulação do sangue nos órgãos e, conseqüentemente, prejudica a distribuição de substâncias. Problemas hepáticos e renais interferem decididamente na eliminação de tóxicos, respectivamente, por meio de biotransformação e excreções.

A gravidade do efeito tóxico, por outro lado, varia muito conforme o órgão afetado. Naturalmente, o efeito é grave quando o órgão afetado desempenha uma função vital no organismo. Além disso, alguns órgãos possuem a capacidade regeneradora, após sofrerem agressões e perda da massa tecidual, enquanto outros, como o tecido nervoso possui menor capacidade de regeneração.

A elucidação dos mecanismos básicos da toxicidade, assim como estudos sobre os fatores que modificam a intensidade dos efeitos tóxicos de xenobióticos são essenciais à Toxicologia. A utilização desses conhecimentos para o desenvolvimento de antidotos e das medidas preventivas racionais, para evitar a intoxicação, constitui as principais metas dos profissionais envolvidos em investigações toxicológicas.

6. BIBLIOGRAFIA

- CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. (Ed.). *Modern Pharmacology*. Boston: Little Brown, 1990.
- De LUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; PLANETA, C.S.; GALLACCI M.; AVELLAR M.C.W. *Farmacologia Integrada*. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.
- GREGUS, Z.; KLAASSEN, C.D. Mechanism of toxicity. In: Klassen, C.D. (Ed.), *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. 6.ed., New York: Pergamon, 2001.
- HAYES, W. J.; LAW, E.R. (Ed.). *Handbook of Pesticide Toxicology*. New York: Academic, 1991.
- KONG, A.-N.T.; MANDLEKAR, S.; YU, R.; LEI, W.; FASANMANDE, A. Pharmacodynamics and toxicodynamics of drug action: signaling in cell survival and cell death. *Pharmaceutical Research*, v.16, p.790-798, 1999.
- LEVIE, R.R. (Ed.). *Pharmacology: Drug Actions and Reactions*. Boston: Little Brown, 1990.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R. *Rang & Dale's Pharmacology*. 6.ed., Churchill Livingstone, Elsevier, 2007.
- VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; De LUCIA, R.; OGA, S. (Ed.). *Farmacologia Integrada*. Vol. 1, Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1988.
- ZANINI, A.C.; OGA, S. (Ed.). *Farmacologia Aplicada*. 5.ed., São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1994.

Radicais Livres e Antioxidantes

Dulcineia Saes Parra Abdalla e Luciane Aparecida Faine

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Radicais livres e espécies reativas de oxigênio
 - 2.1. Fundamentos
 - 2.2. Geração de espécies reativas em sistemas biológicos
 3. Antioxidantes e sistemas de defesa antioxidante
 - 3.1. Enzimas antioxidantes
 - 3.2. Ascorbato
 - 3.3. Glutathione
 - 3.4. Tioredoxinas
 - 3.5. Melatonina
 - 3.6. Metalotioneínas
 - 3.7. Antioxidantes lipossolúveis
 - 3.8. Antioxidantes dos fluidos extracelulares
 - 3.9. Sistemas de reparo
 4. Estresse oxidativo
 - 4.1. Conceito
 - 4.2. Condições clínicas associadas ao estresse oxidativo
 5. Estratégias de intervenção terapêutica
 - 5.1. Compostos sequestradores de radicais livres como potenciais agentes terapêuticos
 - 5.2. Antioxidantes enzimáticos
 - 5.3. Outros fármacos
 6. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

As espécies reativas de oxigênio (ERO) participam de inúmeros processos fisiológicos, incluindo crescimento celular normal, morte celular programada e senescência celular. Portanto, os radicais livres têm um papel fisiológico na sinalização celular redox. Apesar de serem essenciais para as respostas biológicas, em algumas ocasiões, o aumento na produção dessas espécies pode resultar em respostas deletérias ao organismo.

Os radicais livres têm sido implicados em numerosas doenças que afetam o ser humano, indicando que estas espécies, provavelmente, não têm um papel etiológico na grande maioria dos estados patológicos, mas que participam diretamente dos mecanismos fisiopatológicos que determinam a continuidade e as complicações presentes nestes processos. As espécies radiculares participam tanto das reações inflamatórias como também de mecanismos de transdução de sinal, atuando como segundos mensageiros para manter diversas funções celulares. Portanto, o equilíbrio entre a formação e a remoção de espécies radiculares no organismo deve ser finalmente regulado de modo que as reações e processos metabólicos dependentes delas possam ocorrer em um nível adequado para a manutenção da fisiologia das células. O desequilíbrio entre a formação e a remoção dos radicais livres no organismo, decorrente da diminuição dos antioxidantes endógenos, devido à menor formação ou ao maior consumo, ou do aumento da geração de espécies oxidantes, gera um estado pró-oxidante que favorece a ocorrência de lesões oxidativas em macromoléculas e estruturas celulares, podendo resultar inclusive na morte celular.

Em muitas doenças, a natureza da espécie radical que amplifica a lesão primária não é conhecida, tornando difícil o planejamento correto de fármacos com propriedades antioxidantes que eliminem diretamente o radical livre, impedindo sua reação com alvos celulares, ou que interrompam as cadeias radiculares evitando, assim, a propagação das lesões. O planejamento adequado destes fármacos e das estratégias terapêuticas depende de diversos fatores, tais como: entendimento dos processos dependentes dos radicais livres envolvidos na fisiopatologia dos diversos processos e doenças; identificação das fontes celulares geradoras das espécies radiculares potencialmente tóxicas; e identificação dos compostos que possam atuar como antioxidantes, bem como a sua distribuição tecidual, localização subcelular e mecanismo de ação. Quanto maior o conhecimento destes fatores, melhores serão as condições de planejamento e utilização das estratégias de intervenção

que poderão suprimir ou reverter os efeitos lesivos dos radicais livres no organismo.

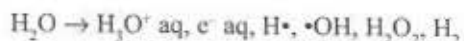
2. RADICAIS LIVRES E ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

2.1. Fundamentos

Radical livre é qualquer espécie química capaz de existir independentemente, que contenha um ou mais elétrons não pareados ocupando orbitais atômicos ou moleculares. Em geral, essas espécies são instáveis, têm uma meia-vida muito curta (podendo variar desde nanossegundos a alguns minutos) e reagem rapidamente com diversos compostos e alvos celulares. Os radicais livres podem ser formados pela perda ou adição de um único elétron a um composto não radicalar. Eles podem ser formados, por exemplo, na fissão homolítica de uma ligação química covalente, se cada um dos elétrons compartilhados na ligação (representados por $\bullet\bullet$) permanecer em cada um dos átomos que participam da ligação, ex.:



assim, formam-se dois radicais livres, ou seja, os radicais $A\bullet$ e $B\bullet$ (o ponto é utilizado para representar um radical livre). Na radiólise da água, por exemplo, formam-se espécies radiculares, tais como o radical hidroxila ($\bullet OH$):



No entanto, na fissão heterolítica não são formados radicais livres, pois um dos átomos recebe ambos os elétrons quando ocorre a cisão da ligação covalente:

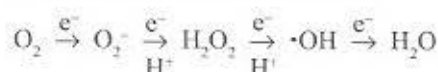


o elétron extra confere a A uma carga negativa, ficando o átomo B com uma carga positiva, os quais são, respectivamente, ânion e cátion. Assim, na fissão heterolítica da água, formam-se o ânion hidroxila (OH^-) e o íon hidrogênio (H^+).

O elétron livre, que caracteriza o radical livre, pode estar centrado em um átomo de oxigênio, nitrogênio, carbono ou enxofre. Na natureza existem substâncias que são radicais livres, como o oxigênio no estado fundamental (O_2) e o óxido nítrico ($\bullet NO$), que ocorre como poluente atmosférico, mas que também é sintetizado em diversas células do organismo, sendo, atualmente, identificado como fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF).

Pelo fato da molécula de oxigênio ser um biradical (possuir dois elétrons livres nos orbitais π antiligantes), o oxigênio só pode reagir com moléculas

com configuração eletrônica semelhante. Como a maioria das biomoléculas não são bi-radicais, o oxigênio fica impedido (por restrição de *spin*) de reagir com as mesmas, evitando assim que alvos celulares importantes sejam lesados. No entanto, o oxigênio pode dar origem a diversas espécies reativas, seja por absorção de energia ou por transferência de elétrons. Assim, quando o oxigênio no estado fundamental absorve energia formam-se as espécies eletronicamente excitadas denominadas oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) delta e sigma (respectivamente, 22,4 Kcal e 37,5 Kcal a mais que o oxigênio no estado fundamental). Nessas formas de oxigênio singlete a restrição de spin desaparece, o que lhes confere um maior poder oxidante. Uma outra via de formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) consiste na redução unieletrônica do oxigênio à água, na qual a entrada de 4 elétrons na molécula de oxigênio (em 4 etapas de um elétron) promove o aparecimento do radical superóxido (O_2^-), do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e do radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), conforme o esquema abaixo:



Portanto, a toxicidade do oxigênio decorre da formação destas espécies reativas que podem interagir com diversas biomoléculas e lesar diferentes estruturas celulares. Em condições normais, a concentração destas espécies dentro das células é extremamente baixa pelo fato de existirem enzimas antioxidantes que as removem, ou impedem sua formação.

2.2. Geração de espécies reativas em sistemas biológicos

As espécies reativas de oxigênio são geradas no citoplasma, mitocôndrias, retículo endoplasmático,

membrana celular e núcleo de todas as células aeróbicas. A seguir, serão descritos alguns processos responsáveis pela geração das diferentes espécies reativas de oxigênio e nitrogênio de natureza radicalar e não radicalar.

Oxigênio Singlete ($^1\text{O}_2$). A excitação do oxigênio no estado fundamental triplete ($^3\text{O}_2$) ao seu estado singlete ($^1\text{O}_2$) requer energia térmica ou fotoquímica e pode ocorrer quando vários pigmentos (sensibilizadores) são iluminados na presença de ($^3\text{O}_2$). Os sensibilizadores no estado excitado triplete podem decair ao estado fundamental por interações vibracionais com o solvente, eliminação de calor ou transferência de energia. Quando algumas substâncias sensibilizadoras, tais como clorofila, bilirrubina, retinal e porfirinas são irradiadas com luz de comprimento de onda adequado, estas são excitadas ao estado triplete e posteriormente transferem esta energia de excitação ao oxigênio fundamental triplete, convertendo-o a oxigênio singlete (reação tipo II). Os sensibilizadores eletronicamente excitados também podem participar de reações de transferência de elétrons, gerando radicais livres (reações tipo I).

Os sensibilizadores no estado excitado triplete, assim com o oxigênio singlete, podem reagir com outras moléculas produzindo efeitos fotodinâmicos. Essas reações de fotossensibilização são importantes em diversas situações biológicas. O retinal, contido na rodopsina presente na retina, pode sensibilizar a produção de oxigênio singlete, o que contribuiria para o aparecimento das lesões que ocorrem por exposição prolongada dos bastonetes da retina à luz com comprimento de onda absorvido pela rodopsina. A fotossensibilidade observada em pacientes com porfirias cutâneas é decorrente da ação fotossensibilizante das porfirinas, sendo a severidade deste efeito depen-

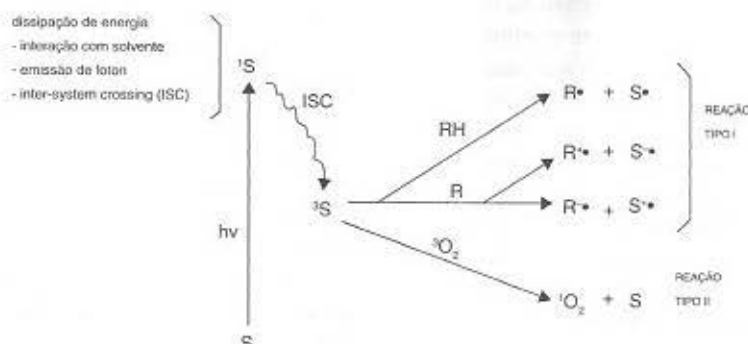


Figura 1. Representação esquemática das reações envolvidas nas oxidações fotossensibilizadas dos tipos I e II. A espécie excitada triplete (^1S) pode dissipar energia por interação com o solvente, emissão de fótons ou através do processo de inter-system crossing (ISC), formando a espécie excitada triplete (^3S), que poderá interagir com diversas substâncias (R ou RH), através da transferência de elétrons (reação do tipo I), ou com o oxigênio no estado fundamental triplete ($^3\text{O}_2$), formando o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) e a substância S no estado fundamental (reação do tipo II).

dente da estrutura da porfirina acumulada, a qual difere nos diversos tipos de porfirinas. Alguns efeitos fotoquímicos são utilizados em medicina na terapia fotodinâmica como, por exemplo, no tratamento de lesões cutâneas causadas por *Herpes simplex*, no tratamento da *psoríase* pelo *psoraleno* e na fototerapia de neonatos ictericos. Neste último caso, a irradiação promove uma fotoisomerização da molécula de bilirrubina, promovendo a formação de derivados (fotoisômeros) mais hidrossolúveis que são facilmente excretados. O fato do oxigênio singlete participar deste mecanismo de destruição da bilirrubina tem preocupado os neonatologistas, que têm procurado utilizar luz com comprimentos de onda mais adequados no sentido de minimizar a formação de fotoisômeros que possam apresentar efeitos tóxicos. O oxigênio singlete também está envolvido na destruição das células tumorais por derivados de hematoporfirina e na fototoxicidade de algumas fenotiazinas, tetraciclina e do benoxaprofeno. Em alguns sistemas enzimáticos (lactoperoxidase, mieloperoxidase, peroxidases presente na tireóide e útero) e no processo da peroxidação de lipídeos também ocorre a geração de oxigênio singlete.

As perspectivas são de que o oxigênio singlete também possa atuar nas vias de sinalização celular, uma vez que promove a oxidação direta de outras moléculas sinalizadoras. Produtos de oxidação formados no ambiente de geração de oxigênio singlete se difundem e também podem reagir com moléculas sinalizadoras. Outro mecanismo é a alteração do balanço redox da célula para um estado mais oxidado, levando à oxidação da maior parte dos componentes de algumas vias de sinalização.

Anion-Radical Superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Este radical pode ser gerado por reações de auto-oxidação e reações enzimáticas em diversas organelas celulares. Dentre as substâncias de interesse biológico que se auto-oxidam gerando o radical superóxido incluem-se a hemoglobina, a mioglobina e catecolaminas. Essas auto-oxidações são, geralmente, reações em cadeia nas quais o radical superóxido pode atuar como iniciador e propagador das cadeias radicalares. Várias enzimas, tais como a xantina oxidase, NADPH oxidase e diversas flavina desidrogenases, geram radical superóxido. Nos microssomas, o sistema NADPH-citocromo P-450 redutase/citocromo P-450 gera superóxido durante o metabolismo de diversos xenobióticos. As células fagocíticas produzem quantidades significantes de radical superóxido durante o *burst* oxidativo e a fagocitose, devido à ativação da enzima NADPH oxidase presente na membrana dessas células. O radical superóxido e outras espécies reativas geradas são importantes na destruição dos microorganismos invasores.

No processo da respiração celular o oxigênio é reduzido à água por transferência de quatro elétrons através

do complexo da citocromo oxidase. No entanto, cerca de 1 a 2% do oxigênio que entra nas mitocôndrias são reduzidos a radical superóxido pela transferência direta de um elétron para o oxigênio, ao nível da ubiquinona ou do complexo da NADH desidrogenase. Assim, o aumento da tensão ou da pressão parcial de oxigênio à qual o organismo é submetido, seja por aumento da porcentagem de oxigênio no ar inspirado ou pelo aumento da pressão total de oxigênio, pode resultar em maior geração de espécies reativas de oxigênio e causar lesões em diversos órgãos como pulmões, cérebro, retina, fígado, coração, rins, medula óssea e testículos. Apesar do nome sugerir que este radical tem alto poder oxidante, o anion-radical superóxido é um oxidante fraco, atuando na maioria das reações como um agente redutor. Esse radical também não atravessa as membranas biológicas diretamente, penetrando nas células através de canais aniônicos.

Peróxido de Hidrogênio. Qualquer sistema gerador de radical superóxido produzirá peróxido de hidrogênio, pela reação de dismutação, a não ser que o radical superóxido seja interceptado por outras substâncias. A produção de peróxido de hidrogênio nas mitocôndrias e microssomas geralmente ocorre por dismutação do superóxido.



Enzimas citoplasmáticas (xantina oxidase), mitocôndrias (succinato desidrogenase e ácido graxo desidrogenase) e peroxissomais (lactato oxidase, urato oxidase, D-aminoácido oxidase) geram peróxido de hidrogênio diretamente. Algumas bactérias e micoplasmas também liberam peróxido de hidrogênio, que pode lesar células do hospedeiro, visto que o H_2O_2 pode atravessar membranas biológicas. O peróxido de hidrogênio é um agente oxidante fraco, porém oxida grupos tiol e alguns aminoácidos, podendo inativar diversas enzimas.

Radical Hidroxila. Existem duas principais vias de produção de radical hidroxila em sistemas biológicos: radiações ionizantes e interações entre metais de transição, radical superóxido e peróxido de hidrogênio. Em decorrência do alto teor de água das células, a exposição destas às radiações ionizantes, como raios X e raios gama, resulta na formação do radical hidroxila pelo processo da radiólise da água. A ultra-sonicação de soluções aquosas e as ondas de alta energia utilizadas nos processos de litotripsia também produzem radicais hidroxila, *in vitro*. A reação do radical superóxido com o peróxido de hidrogênio forma o radical hidroxila, através da reação de Haber-Weiss:

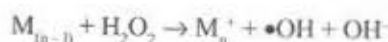
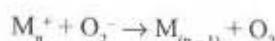


No entanto, em sistemas biológicos (meio aquoso) essa reação ocorre com velocidade extremamente baixa, o que indica que a produção de radicais hidroxila, *in vivo*, deve ser catalisada diretamente por metais de transição, como o ferro (reação de Fenton), que deve ser mantido na forma reduzida por agentes redutores como o radical superóxido (reação de Haber-Weiss catalisada por metais de transição).

Reação de Fenton:



Reação de Haber-Weiss catalisada por metais de transição:



Os metais de transição presentes no organismo em maior abundância são o ferro e o cobre. Complexos de ferro com ADP, ATP e citrato podem catalisar a formação de radical hidroxila. O ferro ligado à transferrina e lactoferrina, em pH fisiológico, não participa da geração do radical hidroxila. No entanto, o ferro contido na ferritina (proteína de armazenamento intracelular de ferro) pode ser mobilizado por agentes redutores como o radical superóxido ou o ascorbato e catalisar a formação de radical hidroxila. O radical hidroxila é extremamente reativo, ou seja, uma vez formado tem uma meia-vida extremamente curta, reagindo rápida e inespecificamente com os alvos celulares mais próximos, podendo lesar DNA, proteínas, açúcares e lipídeos. Outras espécies oxidantes que podem ser formadas pela interação do ferro com o radical superóxido são as espécies ferril (FeO_2^+) e perferril ($\text{Fe}^{3+} \text{O}_2^-$). O radical hidroxila também pode ser formado na ozonização da água e na dissociação do peroxinitrito (espécie altamente reativa formada pela interação do radical superóxido com o óxido nítrico).

Óxido Nítrico e Peroxinitrito. As células endoteliais produzem uma espécie radicalar importante, o óxido nítrico ($\bullet\text{NO}$), reconhecido atualmente como sendo o fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). Em condições normais, o óxido nítrico atua como um segundo mensageiro importante para o relaxamento dos vasos sanguíneos, atuando também na regulação da função imune e como neurotransmissor. No entanto, o óxido nítrico também pode ser

potencialmente lesivo quando produzido em excesso, como ocorre durante a isquemia.

O óxido nítrico é sintetizado por uma família de enzimas denominadas óxido nítrico sintases (NO sintases), que catalisam a oxidação de um nitrogênio guanidínico da L-arginina para formar óxido nítrico e citrulina. As NO sintases constitutivas (isoformas I e II), presentes nas células endoteliais e nas células do tecido nervoso requerem cálcio e calmodulina como co-fatores. A NO sintetase indutível (isoforma II) não requer cálcio e calmodulina como co-fatores, produz continuamente grandes quantidades de óxido nítrico, sendo expressa em resposta a citocinas ou endotoxina em macrófagos, células endoteliais vasculares, células musculares lisas vasculares, neutrófilos e miócitos cardíacos. A superóxido dismutase aumenta a produção de óxido nítrico pela NO sintase *in vitro*, provavelmente acelerando a conversão de um intermediário da via L-arginina-NO a óxido nítrico. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada também aumenta a liberação de óxido nítrico em culturas de células endoteliais de aorta de coelhos. Substâncias vasorrelaxantes como a acetilcolina, serotonina, ATP e bradicinina iniciam um influxo de cálcio mediado por receptor, iniciando a produção e liberação extracelular de óxido nítrico. Após sua liberação, o óxido nítrico interage com o grupo *heme* da guanilato ciclase, levando à produção de GMPc e ao relaxamento das células musculares lisas vasculares. Além de ser um potente vasorrelaxante, o óxido nítrico inibe a agregação plaquetária e a proliferação de células do músculo liso, além de modular a proliferação de células endoteliais microvasculares.

A decomposição do óxido nítrico resulta na formação de nitrito e nitrato, que são freqüentemente utilizados como indicadores da produção de óxido nítrico pelas células. A meia-vida do óxido nítrico varia de 4 a 50 segundos, sendo praticamente o dobro na presença de superóxido dismutase. Este efeito da superóxido dismutase ocorre pela remoção do ânion radical superóxido, evitando a reação deste com o óxido nítrico para formar peroxinitrito (ONOO^-), ou pela oxidação do ânion nitroxila (NO^-) a óxido nítrico.

O radical superóxido e o óxido nítrico reagem rapidamente em soluções aquosas ($k = 6,7 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) para formarem o ânion peroxinitrito. Este ânion e sua forma protonada têm meia-vida muito curta ($t_{1/2} < 1$ segundo) em pH fisiológico. O ácido peroxinitroso pode sofrer um rearranjo intramolecular que resulta na formação de nitrato (NO_3^-), ou decompor-se homoliticamente em radical hidroxila ($\text{HO}\bullet$) e dióxi-

do de nitrogênio ($\bullet\text{NO}$), independente da presença de metais. O ânion peroxinitrito reage diretamente com o cobre no sítio ativo da CuZn-superóxido dismutase para formar um forte agente de nitratação. A velocidade de reação do peroxinitrito com a superóxido dismutase é da ordem de $10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, em baixas concentrações da enzima. A conformação *cis* do peroxinitrito é mais estável, porém esse ânion reage com a superóxido dismutase apenas na sua conformação *trans*. O ferro reage diretamente com a forma *cis* do peroxinitrito e promove maior rendimento de nitratação.

A formação de peroxinitrito já foi demonstrada em diversas células, tais como células endoteliais de aorta, macrófagos e neutrófilos ativados com acetato de forbol miristato. O peroxinitrito e sua forma protonada (ácido peroxinitroso, ONOOH) são potentes oxidantes que podem oxidar lipoproteínas e lipídeos de membranas. O peroxinitrito e outras espécies reativas de nitrogênio podem reagir com ácidos graxos insaturados de membranas biológicas e lipoproteínas, formando os nitrolípidos. Os nitrolípidos compreendem uma classe de derivados lipídicos contendo ácidos graxos insaturados nitrados, mediadores da sinalização celular, que podem agir em concentrações fisiológicas. Estudos recentes observaram a presença de nitrolípidos derivados dos principais ácidos graxos insaturados em plasma e lipoproteínas humanas, como por exemplo, o nitrolinoleato (LNO), produto da nitratação do ácido linoléico, demonstrando a formação desses compostos *in vivo*. Estudos sugerem que estes compostos representam mais do que simples marcadores das reações antioxidante/pró-oxidante do $\bullet\text{NO}$, podendo ter possíveis implicações nos processos inflamatório e aterogênico.

A interação do peroxinitrito com proteínas resulta na formação de nitrotirosinas, devido à adição de um grupo nitro (NO_2) na posição orto da tirosina. Esta reação ocorre espontaneamente, podendo ser catalisada por metais de transição e superóxido dismutase. A nitrotirosina e seus metabólitos (ácidos 3-nitro-4-hidroxifenilacético e 3-nitro-4-hidroxifenilpropionico) já foram detectados na urina de humanos e a presença de nitrotirosina já foi demonstrada no endotélio, células espumosas (macrófagos) e células inflamatórias associadas às lesões ateroscleróticas de artérias coronárias humanas.

3. ANTIOXIDANTES E SISTEMAS DE DEFESA ANTIOXIDANTE

As reações radicalares ocorrem em três etapas denominadas iniciação, propagação e término, como, por exemplo, no processo de peroxidação lipídica (Figura 2).

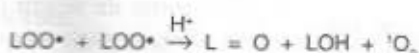
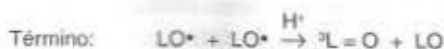
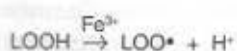
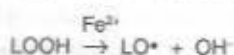


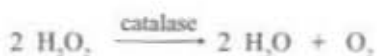
Figura 2. Reações envolvidas no processo de peroxidação lipídica. O ácido graxo (LH) é oxidado ao radical livre $\text{L}\bullet$, pela interação com uma espécie iniciadora (radical hidroxila, complexos ferro-oxigênio etc). A etapa de propagação ocorre devido à reação do radical $\text{L}\bullet$ com o oxigênio, formando o radical peroxil ($\text{LOO}\bullet$), que pode interagir com uma nova molécula de ácido graxo gerando mais um radical $\text{L}\bullet$. A decomposição do hidroperóxido lipídico (LOOH) pode ser catalisada por metais de transição, como o cobre e o ferro, ocorrendo a formação de $\text{LOO}\bullet$ e de radical alcoxil ($\text{LO}\bullet$), que participam na propagação da cadeia radicalar. A interrupção do processo radicalar pode ocorrer pela interação entre duas espécies radicalares, formando compostos carbonílicos no estado fundamental ($\text{L}=\text{O}$) ou no estado excitado triplete (${}^3\text{L}=\text{O}$) e os álcoois correspondentes (LOH).

Uma substância antioxidante pode ser definida como uma substância química que inibe o processo de oxidação, ou, qualquer substância que, quando presente em baixa concentração, comparada à do substrato oxidável, diminui ou inibe significativamente a oxidação daquele substrato. Do ponto de vista biológico, pode-se definir antioxidantes como compostos que protegem sistemas biológicos contra os efeitos potencialmente danosos de processos ou reações que promovem a oxidação de macromoléculas ou estruturas celulares. Nesse conceito mais amplo, entende-se que o sistema de defesa antioxidante do organismo compreende uma gama variada de substâncias que atuam em diferentes níveis. O sistema de defesa primário é constituído de uma primeira linha de defesa, formada por substâncias que impedem a geração de espécies reativas, ou sequestram-nas, de forma a impedir sua interação com alvos celulares, ou seja, bloqueiam a etapa de iniciação da cadeia radicalar. Neste item encontram-se a) enzimas antioxidantes, b) quelantes e proteínas, como a transferrina e a ceruloplasmina, que transportam ferro e cobre, respectivamente, impedindo que estes metais sejam liberados e catalisem a formação de espécies oxi-

dantes e c) substâncias não enzimáticas como o urato, ascorbato, albumina, bilirrubina e carotenóides que sequestram radicais superóxido e hidroxila, ou suprimem oxigênio singlete. O sistema de defesa secundário é formado geralmente por compostos fenólicos ou aminas aromáticas, que atuam bloqueando a etapa de propagação da cadeia radicalar, sequestrando radicais intermediários (como peroxil ou alcoxil). Encontram-se nesta classe os tocoferóis (vitamina E), tocotrienóis, flavonóides e vários antioxidantes sintéticos. Uma terceira linha de defesa antioxidante é constituída pelos sistemas de reparo do DNA, por proteases e fosfolipases, os quais atuam removendo as lesões oxidativas do DNA, proteínas e lipídeos, respectivamente.

3.1. Enzimas antioxidantes

As espécies reativas de oxigênio produzidas pelo metabolismo celular são mantidas em baixas concentrações intracelulares ($O_2^- \sim 10^{-11}$ M e $H_2O_2 \sim 10^{-8}$ M) pela ação das enzimas superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx) e catalase:



A função da superóxido dismutase foi descoberta em 1969 por McCord & Fridovich, o que propiciou grande avanço das pesquisas na área da toxicidade do oxigênio. Esta enzima ubíqua está presente em todos os organismos aeróbicos e catalisa a dismutação do radical superóxido. Existem três classes de superóxido dismutases: Fe-SOD, CuZn-SOD e Mn-SOD. A CuZn-SOD e a Mn-SOD encontram-se em eucariotos e a Fe-SOD, apenas em procariotos. A SOD dependente de cobre e zinco encontra-se no citoplasma celular (enzima com duas subunidades, cada uma contendo um átomo de cobre e um átomo de zinco) e nos fluidos extracelulares (EC-SOD; enzima tetramérica com 4 átomos de cobre e 4 de zinco em cada molécula), onde é secretada pelas células endoteliais. A Mn-SOD é uma enzima mitocondrial tetramérica, apresentando 1 átomo de manganês por subunidade. A SOD distribui-se em diversos órgãos na seguinte ordem de atividade específica: fígado > cérebro > testículos > rins > coração > estômago > pulmão > pâncreas. Os eritrócitos apresentam alta

atividade de CuZn-SOD em comparação às plaquetas e ao plasma.

A glutatona peroxidase catalisa a redução de hidroperóxidos orgânicos e inorgânicos (H_2O_2) pela glutatona reduzida (GSH) para formar glutatona oxidada (GSSG) e água (ou álcoois). A continuidade do ciclo catalítico da GPx depende da redução da glutatona oxidada pela enzima glutatona redutase, que utiliza NADPH formado pela via das pentoses. A molécula de GPx é um tetrâmero, contendo um átomo de selênio por subunidade. Nas células, cerca de 2/3 de sua atividade encontram-se no citoplasma e 1/3 nas mitocôndrias. Sua atividade varia em diversos órgãos, de acordo com a seguinte ordem: fígado > rins > pâncreas > cérebro > coração > pulmão > baço > músculos esqueléticos.

A catalase está localizada nos peroxissomos do fígado e rins e em microperoxissomos de outras células. É uma hemoproteína contendo quatro grupos *heme*. Tem especificidade para o peróxido de hidrogênio, não atuando sobre peróxidos orgânicos. Pelo fato de estar compartimentalizada nos peroxissomos, exceto nos eritrócitos, e ter baixa afinidade pelo peróxido de hidrogênio, em comparação à GPx, a catalase é mais importante em condições nas quais ocorre a formação de altas concentrações de peróxido de hidrogênio. A catalase ocorre em alta atividade no fígado e nos eritrócitos e em baixa atividade no cérebro.

A família das peroxiredoxinas catalisa a redução de H_2O_2 e de hidroperóxidos a água e álcool, respectivamente, utilizando equivalentes redutores provenientes de proteínas que contêm grupos tiol. Todas as peroxiredoxinas são homodímeros e contêm uma cisteína em seu sítio ativo. Atualmente, estão descritos em três subgrupos de peroxiredoxinas, que se caracterizam por sua localização, no citosol ou mitocôndria, e pelo número de cisteínas. Sua abundância nas células, constituindo 0,1 a 0,8% das proteínas solúveis totais, parece estar relacionada à proteção dos componentes celulares através da remoção de baixos níveis de peróxidos resultantes do metabolismo celular fisiológico. Estudos demonstraram que a expressão elevada de peroxiredoxinas diminui a concentração intracelular de H_2O_2 induzida por PGDF ou TNF α , inibe a ativação de NF κ B e a apoptose.

3.2. Ascorbato

As plantas e várias espécies animais podem sintetizar o ácido ascórbico a partir da glicose, mas o homem, durante sua evolução, perdeu uma das enzimas necessárias para a sua síntese, devendo obtê-lo a partir da dieta. O ácido ascórbico é necessário in

vivo como co-fator de enzimas, como as hidroxilases de prolina e lisina, envolvidas na biossíntese do colágeno e a dopamina- β -hidroxilase, que converte a dopamina à adrenalina. Devido ao seu baixo potencial de redução, o ascorbato reage como um antioxidante com a maior parte dos radicais livres formados nos sistemas biológicos. A oxidação unieletrônica do ascorbato resulta na formação do radical ascorbil, que pode ser considerado como um indicador do estresse oxidativo. Esta ação antioxidante do ascorbato é importante, por exemplo, para regenerar o radical tocoferil a alfa-tocoferol, preservando a capacidade antioxidante desse último nas membranas biológicas. O radical ascorbil é relativamente estável e atóxico, podendo sofrer uma reação de dismutação com a formação de ascorbato e desidroascorbato. Esse último pode ser novamente reduzido à ascorbato pela enzima desidroascorbato redutase em diversas espécies. No entanto, metais de transição, como cobre e ferro, podem catalisar a oxidação do ácido ascórbico em soluções aquosas, gerando os radicais superóxido e hidroxila. Portanto, a associação de ácido ascórbico com metais de transição deve ser evitada. O ascorbato reage com os radicais superóxido e hidroxila, gerando radical ascorbil; interage também com oxigênio singlete, reduz o radical tiil ($-S\bullet$) e combina-se com o ácido hipocloroso, potente oxidante gerado pela mieloperoxidase de leucócitos presentes nos focos inflamatórios. O ascorbato é um antioxidante hidrossolúvel importante para os fluidos extracelulares (como o plasma sanguíneo e o fluido intersticial do pulmão) e de estruturas com baixa atividade da superóxido dismutase, como o cristalino.

3.3. Glutathiona

A glutathiona (GSH) é um tripeptídeo formado por resíduos de glicina, cisteína e ácido glutâmico. A glutathiona é um sequestrador de radical hidroxila e de oxigênio singlete. Deficiências da síntese de GSH nas células animais têm consequências sérias como, por exemplo, a lise de eritrócitos. A glutathiona atua como co-fator de várias enzimas em diferentes vias metabólicas (glutathiona peroxidase, glioxilase, maleilacetato isomerase e prostaglandina endoperoxídeo isomerase) e participa de diversos processos de desintoxicação (conjugação com xenobióticos pela ação da glutathiona-S-transferase e remoção de peróxido via glutathiona peroxidase). No fígado, a presença de compostos que são transformados em ácidos mercaptúricos, como o paracetamol, diminui a concentração de GSH e, conseqüentemente, a capacidade do fígado em eliminar peróxidos pela ação da glutathiona peroxidase, também diminui. Contudo, a geração de grandes

quantidades de peróxido de hidrogênio pelas células pode promover um acúmulo de glutathiona oxidada (GSSG). A auto-oxidação da GSH pode ser catalisada também por íons de ferro ou cobre, levando à formação do radical tiil (GS $\bullet$ e GSSG), como intermediário e à posterior geração de glutathiona oxidada, radical superóxido, radical hidroxila e peróxido de hidrogênio, como produtos. Essas espécies reativas podem estar envolvidas em alguns efeitos tóxicos da glutathiona observados *in vitro*.

3.4. Tioredoxinas

As tioredoxinas são proteínas encontradas em procariontes e eucariontes, com ampla distribuição celular. As tioredoxinas são caracterizadas por sua capacidade de reduzir ligações dissulfeto (ligação S-S) em ditióis (2 grupos -SH). Neste processo, as tioredoxinas são oxidadas da forma ditiol para a forma dissulfeto, voltando a ser ativadas pela enzima tioredoxina redutase, que utiliza NADPH como doador de elétrons. Dessa forma, o sistema da tioredoxina e da GSH como antioxidantes redutores de dissulfetos são similares, embora esses dois sistemas operem independentemente e tenham papéis específicos na sinalização. Mamíferos possuem um sistema de enzimas acopladas à tioredoxina na mitocôndria. Foi demonstrado que a regulação da produção de espécies reativas de oxigênio por uma tioredoxina mitocondrial reduz o estresse oxidativo e aumenta a disponibilidade de óxido nítrico, preservando a função endotelial vascular.

3.5. Melatonina

Em vertebrados, a melatonina é uma indolamina formada na glândula pineal, olhos e possivelmente em outros tecidos, que modula algumas funções dos sistemas endócrino e circadiano. Estas ações da melatonina são mediadas por receptores localizados nas membranas das células do cérebro (núcleo supraquiasmático e hipófise) e de tecidos não-neurais. Recentemente, descreveu-se uma ação antioxidante da melatonina, independente de sua interação com receptores, decorrente de sua capacidade de sequestrar radicais hidroxila *in vitro*. Além disso, a melatonina modula a expressão de genes de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, glutathiona peroxidase e catalase, em condições fisiológicas e sob estresse oxidativo. Pelo fato da melatonina ser lipofílica e altamente difusível, está distribuída no organismo, tanto nos fluidos extracelulares, como no interior das células, podendo ser um componente importante do sistema de defesa antioxidante.

3.6. Metalotioneínas

As metalotioneínas são proteínas de baixo peso molecular encontradas no citoplasma e no núcleo celular, principalmente no fígado, rins e intestino. Estas proteínas são ricas em cisteína e têm a capacidade de ligar íons metálicos como zinco (Zn^{2+}), cobre (Cu^{2+}), cádmio (Cd^{2+}) e mercúrio (Hg^{2+}), pela associação destes íons com os grupos tiol (-SH) da cisteína. A síntese das metalotioneínas pode ser estimulada por metais como o cádmio, zinco e cobre e por compostos não metálicos como o etanol, indometacina, agentes alquilantes, quelantes, interleucinas (IL1 e IL6) e interferon alfa. As funções propostas para as metalotioneínas incluem o armazenamento de metais pesados sob forma não tóxica, a regulação do metabolismo celular de cobre e zinco, assim como da absorção intestinal destes metais. As ações antioxidantes das metalotioneínas devem-se à quelação de íons cobre, liberação de zinco, que poderia inibir a peroxidação lipídica, e ao alto conteúdo de grupos tiol que podem interagir com oxigênio singlete, radical superóxido e radical hidroxila. A indução das metalotioneínas em animais diminui a toxicidade de alguns compostos como a adriamicina, aumenta a resistência aos efeitos da radiação ionizante e está relacionada à proteção antioxidante no músculo cardíaco em casos de isquemia/reperfusão.

3.7. Antioxidantes lipossolúveis

Tocoferóis (vitamina E). A palavra tocoferol origina-se do grego *tokos*, que significa parto, tendo sido utilizada no início do século, durante estudos relacionando nutrição e fertilidade, nos quais se demonstrou que a vitamina E restaurava a fertilidade de animais com deficiência desta vitamina, devido à dieta contendo lipídeos peroxidados. Os tocoferóis com atividade de vitamina E, compreendem duas séries de compostos com estruturas químicas diferentes, trienóis e tocóis, que se distinguem pelo grau de saturação da cadeia lateral.

Pelo fato de serem lipossolúveis, os tocoferóis se acumulam no interior das biomembranas, protegendo-as contra o processo de lipoperoxidação. O α -tocopherol predomina nas membranas celulares, sendo um antioxidante mais eficaz que os outros tocoferóis devido à posição orto dos seus grupos metílicos, o que o torna um melhor doador de hidrogênio. Entretanto, recentemente, grande interesse tem sido voltado ao γ -tocopherol, uma vez que estudos *in vitro* e experimentais indicam atividades antioxidante e anti-inflamatória deste composto. No plasma sanguíneo, os tocoferóis são transportados pelas lipoproteínas,

principalmente pela lipoproteína de baixa densidade. As membranas mitocondriais contêm, em média, uma molécula de α -tocopherol por 2.100 moléculas de fosfolipídeos. O α -tocopherol suprime e reage com o oxigênio singlete, seqüestra os radicais superóxido e hidroxila podendo, portanto, bloquear o início da peroxidação lipídica. Entretanto, sua principal ação antioxidante nas membranas biológicas consiste em interromper a fase de propagação da lipoperoxidação, doando um átomo de hidrogênio para os radicais peróxil e alcóxil derivados da oxidação dos ácidos graxos e interrompendo a cadeia radicalar da peroxidação lipídica. O radical tocoferil é pouco reativo e não oxida os ácidos graxos das membranas. No entanto, em determinadas condições, o radical tocoferil pode interagir com o ácido graxo, regenerando o α -tocopherol e formando um radical peróxil, com a conseqüente propagação da cadeia radicalar da peroxidação lipídica. Se o processo de lipoperoxidação for muito intenso, o α -tocopherol da membrana será completamente convertido ao radical tocoferil, perdendo sua ação antioxidante. Portanto, o radical tocoferil deve ser regenerado por substâncias como o ácido ascórbico, glutatona reduzida ou ubiquinol que o reduzem novamente a α -tocopherol. A ação antioxidante do tocoferol ocorre também por modificação da estrutura da membrana, afetando o tipo de ácido graxo que se incorpora às membranas.

A alimentação de animais com ácidos graxos insaturados aumenta as necessidades de vitamina E. Tecidos de animais deficientes em vitamina E apresentam maior índice de peroxidação lipídica e os animais tornam-se mais sensíveis à ação tóxica do oxigênio. A deficiência de α -tocopherol por períodos curtos na dieta de humanos adultos não promove sinais agudos de doença, provavelmente pela ação de outros mecanismos de proteção antioxidante ou pela regeneração do α -tocopherol das membranas pelo ácido ascórbico. A depleção dos depósitos de vitamina E do organismo pode ocorrer, em adultos, em casos de anormalidades na absorção intestinal de gorduras e distúrbios do metabolismo lipídico (abetalipoproteinemia). Os níveis plasmáticos de vitamina E em neonatos prematuros são freqüentemente baixos e foram observados resultados positivos da suplementação da vitamina E na síndrome hemolítica da prematuridade, assim como na prevenção da fibroplasia retrolenticular. A vitamina E é um constituinte importante da membrana do músculo cardíaco e tem mostrado efeitos benéficos na lesão oxidativa cardíaca induzida experimentalmente. Estudos epidemiológicos recentes demonstraram uma relação entre a alta ingestão de vitamina E e o risco mais baixo para o desenvolvimento de doenças cardíacas coronarianas. Isto pode ser devido

ao fato da vitamina E e de outros antioxidantes lipossolúveis inibirem a oxidação da lipoproteína de baixa densidade, o que atenuaria a aterogenicidade desta lipoproteína. Não têm sido observados efeitos tóxicos decorrentes da ingestão de altas doses de vitamina E por via oral, provavelmente pelo fato da maior parte ser eliminada pelas fezes. Entretanto, foi demonstrado, *in vitro*, que concentrações muito altas ou muito baixas de vitamina E diminuem a capacidade dos leucócitos de destruir bactérias devido à inibição da produção de radical superóxido durante o *burst* oxidativo das células fagocíticas.

Os tocotrienóis, que diferem dos tocoferóis por apresentarem uma cadeia lateral poliinsaturada, estão presentes normalmente em diversos cereais, como a cevada, aveia etc., e óleos vegetais. Estes compostos atuam como antioxidantes e podem inibir a síntese do colesterol.

Ubiquinonas. As ubiquinonas são compostos lipofílicos, cuja principal função é atuar como componentes redox dos sistemas de transporte de elétrons transmembrana, como na cadeia respiratória mitocondrial. Entretanto, as ubiquinonas nas suas formas reduzidas, ubiquinóis, podem atuar como antioxidantes *in vivo* e *in vitro*. Nas membranas biológicas, os ubiquinóis com cadeias isoprenóides curtas, Q_1 - Q_4 , são inibidores muito mais potentes da peroxidação lipídica do que os homólogos com cadeias mais longas, Q_5 - Q_{10} . As diferenças no poder antioxidante dos ubiquinóis nas membranas dependem principalmente das diferenças de partição entre as membranas, da mobilidade intramembrana e da distribuição não uniforme nelas. O ubiquinol 10, que é a forma reduzida da coenzima Q_{10} , encontra-se distribuído tanto na membrana plasmática como nas membranas intracelulares, sendo também um antioxidante importante para a proteção das lipoproteínas, inclusive da LDL, além de promover efeitos benéficos em doenças neurodegenerativas.

Carotenóides. Os carotenóides são pigmentos dos tecidos fotossintéticos de vegetais e são adquiridos pelo organismo humano pela dieta, principalmente pela ingestão de frutas e legumes. Cerca de 600 carotenóides já foram identificados, sendo que cerca de 10% destes compostos apresentam atividade pró-vitamina A. Neste sentido, o β -caroteno é o mais potente ao passo que outros carotenóides, como o licopeno e a luteína, não apresentam essa atividade. A conversão do β -caroteno à vitamina A (retinol) é catalisada pela enzima 15'15'-dioxigenase nas células intestinais e hepáticas. Esta conversão é controlada por

um mecanismo homeostático que limita a conversão a retinol. Assim, em pessoas que ingerem alimentos ricos em vitamina A, por exemplo, leite e derivados, a taxa de conversão de β -caroteno à vitamina A é baixa. Os carotenóides mais hidrofóbicos, como o α e β -caroteno e licopeno, são transportados no plasma pelas lipoproteínas (LDL, VLDL e HDL), enquanto os carotenóides mais polares como a luteína e a zeaxantina são transportados por outras proteínas. A distribuição dos carotenóides e tocoferóis também difere entre as diversas subfrações das lipoproteínas. Os carotenóides transportados pelas lipoproteínas concentram-se principalmente nos tecidos com maior número de receptores da LDL como o fígado, glândulas adrenais e testículos. Os carotenóides polares concentram-se mais na retina, principalmente na mácula, onde têm como função suprimir espécies excitadas de oxigênio geradas pela luz, protegendo as células fotorreceptoras da retina.

Os carotenóides atuam como supressores de oxigênio singlete e como sequestradores de radicais livres. Sua atividade antioxidante é relevante especialmente nas baixas tensões de oxigênio observadas em condições fisiológicas. O β -caroteno reage diretamente com radicais peróxil formados durante a peroxidação lipídica, protegendo as membranas celulares e as lipoproteínas contra modificações oxidativas. Em contraste com a vitamina E, o β -caroteno não altera a produção de radical superóxido pelas células fagocíticas. O efeito anticarcinogênico dos carotenóides foi constatado em diversos sistemas *in vitro* e em modelos experimentais com animais. Carotenóides inibem a proliferação e transformação celular, além de interferir na expressão de vários genes. Portanto, a conexão entre as funções antioxidantes dos carotenóides e seus efeitos em diversos modelos experimentais de carcinogênese ainda deve ser elucidada, podendo outros mecanismos de ação estar envolvidos.

3.8. Antioxidantes dos fluidos extracelulares

Os fluidos extracelulares, tais como o plasma sanguíneo, fluido cefalorraquidiano, fluido sinovial e plasma seminal contêm baixas atividades de catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, assim como baixa concentração de glutathione reduzida (GSH). Os antioxidantes lipossolúveis mais hidrofóbicos presentes nas lipoproteínas plasmáticas não atuam sobre radicais livres presentes na fase aquosa do compartimento plasmático gerados por enzimas, pela autooxidação de diversos compostos e pelas células fagocíticas ativadas. No sangue, o radical superóxido e o peróxido de hidrogênio podem difundir-se para o interior dos eritrócitos

(o radical superóxido atravessa a membrana eritocitária através de um canal iônico) para serem degradados, respectivamente, pela superóxido dismutase, catalase ou glutationa peroxidase. No entanto, a formação do radical hidroxila, a partir destas duas espécies, deve ser evitada principalmente por substâncias que possam quelar metais de transição, evitando a ocorrência da reação de Fenton. Sob este aspecto, as proteínas plasmáticas que têm sítios ligantes para metais, principalmente para o ferro e o cobre, podem ser consideradas como antioxidantes. As mais importantes são a transferrina e a ceruloplasmina. A transferrina plasmática tem apenas 20 a 30% dos seus sítios ligantes ocupados pelo ferro³⁺, significando que, em condições normais, não ocorre a presença de ferro³⁺ livre no plasma. O ferro ligado à transferrina ou à lactoferrina, secretada pelas células fagocíticas, não catalisa a formação do radical hidroxila e não promove peroxidação lipídica. Entretanto, a hemoglobina, em algumas condições, pode estimular a peroxidação lipídica, seja por sua decomposição e liberação de ferro ou por interação direta de peróxidos com a proteína. O grupo *heme* também pode catalisar a peroxidação lipídica. A ligação da hemoglobina livre à haptoglobina e do *heme* à hemopexina diminui a possibilidade do ferro presente nestes composto de estimular a lipoperoxidação.

A ceruloplasmina, além de atuar como ligante de íons cobre, também é importante em relação a alguns aspectos do metabolismo do ferro. Essa proteína oxida o ferro²⁺ a ferro³⁺ sem liberar radicais de oxigênio para o meio externo. A atividade ferroxidásica da ceruloplasmina impede que o ferro²⁺ catalise a formação do radical hidroxila, a partir de peróxido de hidrogênio. Além disso, a ceruloplasmina reage estequiometricamente com o radical superóxido e o peróxido de hidrogênio.

A albumina também tem sítios de ligação para os íons cobre, inibindo a peroxidação lipídica dependente de cobre e/ou ferro e a formação do radical hidroxila, *in vitro*. A molécula de albumina pode ser alterada pelas reações radicalares que ocorrem em sua superfície, principalmente pela interação com grupos sulfidril, mas a alta concentração plasmática de albumina e seu *turnover* relativamente rápido tornam esses efeitos insignificantes biologicamente. A albumina também atua como sequestrador do ácido hipocloroso, liberado pela mieloperoxidase dos fagócitos, impedindo que este agente altamente oxidante destrua alvos mais importantes como a alfa-1-antiprotease (alfa-1-antitripsina). A albumina é importante para o transporte dos ácidos graxos livres na circulação sanguínea e acredita-se que a bilirrubina ligada à albumina seja importante para evitar a oxidação desses ácidos graxos, durante a exposição

da proteína aos agentes iniciadores da peroxidação lipídica. Além disso, a albumina pode se ligar a flavonóides provenientes da dieta, contribuindo para a função antioxidante.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas. Atua como antioxidante e tem alta capacidade de sequestrar radical hidroxila, radicais peróxil (ROO•), oxigênio singlete, ozônio e ácido hipocloroso, tendo ainda a capacidade de quelar cobre e ferro. Assim como o ascorbato e a GSH, o ácido úrico forma radicais livres menos reativos ao reagir com o radical hidroxila.

Outros fluidos biológicos extracelulares possuem uma defesa antioxidante preventiva ainda menor que a do plasma sanguíneo. O líquido cefalorraquidiano, por exemplo, contém pequenas quantidades de albumina, transferrina e ceruloplasmina, embora apresente níveis mais elevados de ácido ascórbico.

3.9. Sistema de reparo

Apesar da presença dos vários componentes dos sistemas de defesa antioxidante acima descritos, as lesões induzidas por radicais livres podem ocorrer *in vivo*. Estas lesões oxidativas devem ser removidas das macromoléculas pelos sistemas de reparo para evitar alterações das funções celulares. A seguir serão descritos alguns desses sistemas.

Reparo do Ácido Desoxirribonucléico (ADN). No núcleo celular, o ADN não replicante interage com proteínas básicas denominadas histonas, que auxiliam na proteção do ADN contra a lesão por radicais livres. Apesar disso, alguns cálculos teóricos estimam que possam ocorrer cerca de 1.000 eventos lesivos, mediados por agentes oxidantes, sobre o ADN de cada célula do organismo humano por dia. Os mecanismos envolvidos na remoção das lesões produzidas pela interação do radical hidroxila com o ADN atuam através do reparo por excisão. A enzima ADN glicosilase remove bases lesadas por clivagem das ligações base-desoxirribose, deixando sítios apurínicos ou apirimídínicos (AP). Posteriormente uma ADN AP endonuclease cliva a fita de ADN no sítio AP e o fragmento é formado, através da síntese de novo ADN, ligando-se à fita de ADN pela ação da ADN ligase. As quebras de fita do ADN resultam na ativação da poli (ADP-ribose) sintetase, que também atua no mecanismo de reparo. A importância destes sistemas de reparo pode ser observada em doenças em que ocorrem deficiências dos mesmos, tais como a síndrome de Bloom, deficiência de ADN ligase I, caracterizada por alterações cromossômicas, alterações de crescimento,

imunodeficiência e maior risco de câncer, assim como no xeroderma pigmentosum (deficiência na clivagem de bases timina modificadas) em que ocorre uma hipersensibilidade à luz solar e um grande aumento da incidência de câncer de pele.

Reparo e Degradação de Proteínas Oxidadas.

Vários sistemas oxidantes enzimáticos e não enzimáticos catalisam a inativação oxidativa de enzimas. Estas oxidações promovem modificações envolvendo resíduos de histidina, prolina, arginina e lisina dentre outros aminoácidos, originando compostos carbonílicos e outros produtos. Biologicamente, essas oxidações representam passos marcantes no *turnover* das proteínas, estando implicadas também no acúmulo de proteínas alteradas durante o envelhecimento e em diferentes condições patológicas. Estudos mecanísticos demonstram que reações de Fenton sítio-específicas, ou seja, em pontos de ligação de metais às proteínas, geram espécies reativas de oxigênio (radical hidroxila, íon ferril, oxigênio singlete) que atacam as cadeias laterais dos aminoácidos no sítio de ligação do metal. Em contraste às reações sítio-específicas catalisadas por íons metálicos, a exposição de proteínas à radiação ionizante leva à modificação, virtualmente, de todos os resíduos de aminoácidos, embora a cisteína, histidina, tirosina, metionina e o triptofano sejam os alvos preferenciais.

A ação do oxigênio singlete, ácido hipocloroso ou radical hidroxila sobre o aminoácido metionina promove sua oxidação à metionina sulfoxido. As proteínas presentes no cristalino de pacientes portadores de catarata contêm quantidades significantes de metionina sulfoxido, sugerindo o envolvimento de oxigênio singlete, produzido pelas reações de fotossensibilização, na lesão destas proteínas. No cristalino, nos pulmões, fígado, rins, cerebelo, neurônios cerebrais e nos neutrófilos existe a enzima metionina sulfoxido redutase que catalisa a redução de metionina sulfoxido, dependente de tioredoxina, regenerando a metionina e reativando a proteína. Camundongos *knockout* para o gene de metionina sulfoxido redutase apresentam sensibilidade elevada ao estresse oxidativo, diminuição no tempo de vida e disfunções neurológicas.

As proteínas irreversivelmente lesadas por oxidação são degradadas a uma velocidade maior que as proteínas não modificadas, pela ação de enzimas proteolíticas presentes no citoplasma e nas mitocôndrias. Esses sistemas proteolíticos, os proteossomos, reconhecem especificamente as proteínas modificadas oxidativamente, devido às suas alterações conformacionais, degradando-as e fornecendo aminoácidos para a síntese de novas proteínas, impedindo o acúmulo de proteínas não funcionais nas células.

4. ESTRESSE OXIDATIVO

4.1. Conceito

O estresse oxidativo ocorre em situações em que há desequilíbrio entre os níveis de antioxidantes e de pró-oxidantes, com o predomínio destes últimos. Assim, a diminuição dos sistemas de defesa antioxidante ou o aumento da geração de espécies oxidantes, radiculares ou não, pode resultar em lesões oxidativas em macromoléculas e diversas estruturas celulares que, se não forem reparadas, alterarão a funcionalidade de células, tecidos e órgãos.

4.2. Condições clínicas associadas ao estresse oxidativo

Um grande número de condições clínicas tem sido relacionado ao estresse oxidativo. É importante saber se o aumento da geração de espécies oxidantes é a causa ou a consequência de uma determinada doença. Existem evidências de que, em alguns casos, as espécies reativas são a causa primária da lesão. Por exemplo, na cardiomiopatia induzida pela deficiência de selênio, ou síndrome de Keshan, a diminuição da glutatona peroxidase resulta em menor remoção de peróxido de hidrogênio e peróxidos lipídicos, os quais podem lesar as fibras cardíacas. Em relação aos tumores, foi demonstrado que as lesões em ADN por radicais livres são importantes na fase de iniciação da carcinogênese, embora atualmente se considere que as espécies reativas de oxigênio possam ser importantes também na fase de promoção tumoral, devido à ação das mesmas no controle da proliferação celular. No entanto, na maioria das doenças, o aumento da formação de espécies oxidantes, radiculares ou não, é uma consequência da atividade da doença, sendo que estas espécies podem estar envolvidas na fisiopatologia de diversas doenças, ou podem representar apenas um epifenômeno. Por exemplo, a infiltração e ativação de um grande número de neutrófilos em um sítio inflamatório gera grandes quantidades de radical superóxido e peróxido de hidrogênio, promovendo um estresse oxidativo localizado e contribuindo para a lesão tecidual, independente do que tenha causado essa resposta inflamatória. Entretanto, muitas formas de lesão tecidual podem promover um aumento de reações radiculares como a peroxidação lipídica, em decorrência da inativação de antioxidantes teciduais e da descompartimentalização de metais dentro das células. As lesões traumáticas do cérebro e da coluna vertebral aumentam a disponibilidade de ferro para a catálise da formação de radicais livres iniciadores da peroxidação lipídica, que contribui para a degeneração dos tecidos. Por outro lado, o aumento da pero-

xidação lipídica nos músculos de pacientes com distrofia muscular pode ser apenas uma consequência da lesão tecidual promovida por outros mecanismos.

Aterosclerose. As lesões mais precoces observadas na aterosclerose são as estrias gordurosas, formadas principalmente por macrófagos com alto conteúdo de ésteres de colesterol no citoplasma (células espumosas). O aumento do colesterol da lipoproteína de baixa densidade, LDL, é um fator de risco importante para o desenvolvimento da aterosclerose, visto que esta lipoproteína contribui para a distribuição do colesterol aos diversos tecidos do organismo. A LDL penetra nas células através da endocitose mediada por receptores B/E presentes na superfície celular, que reconhecem lipoproteínas contendo as apolipoproteínas B e/ou E. Após a endocitose da LDL, a partícula é degradada por enzimas lisossômicas e o colesterol é liberado para o citoplasma da célula. O aumento do colesterol intracelular promove três eventos principais nas células: a inibição da HMG-CoA redutase, enzima que limita a velocidade da biossíntese do colesterol, a ativação da ACAT, enzima que esterifica o colesterol intracelular e a diminuição da expressão de receptores B/E, o que impede a entrada de mais partículas de LDL para o interior das células. Este controle por retroalimentação negativa impede o acúmulo intracelular de colesterol e, portanto, este mecanismo não pode explicar a formação das células espumosas. Além disso, indivíduos portadores de hipercolesterolemia familiar, que são deficientes em receptores B/E, desenvolvem aterosclerose precocemente. Estudos *in vitro* demonstram que a LDL nativa não induz a transformação de macrófagos em células espumosas, indicando que a apolipoproteína B pode sofrer alterações pós-transacionais e ser endocitada por outros receptores. Brown & Goldstein demonstraram que a LDL modificada por acetilação, acetil-LDL, é captada pelos macrófagos por vias alternativas através de um receptor diferente do receptor B/E, que foi denominado de receptor *scavenger*. A captação da LDL modificada por receptores *scavenger* de macrófagos em cultura induz a transformação dos mesmos em células espumosas. Biologicamente, um tipo importante de modificação da LDL seria sua oxidação mediada por metais de transição, principalmente cobre e ferro e espécies reativas de oxigênio ou nitrogênio geradas por células endoteliais, macrófagos, células de músculo liso, monócitos e neutrófilos ativados. A peroxidação dos lipídeos da LDL gera como produtos vários aldeídos (malonaldeído, nonenal etc.) que reagem principalmente com grupos ϵ -amino dos resíduos lisina da apolipoproteína B, tornando a partícula de LDL mais negativa, o que permite sua ligação ao

receptor *scavenger*. A modificação oxidativa da LDL resulta em alterações das suas características físico-químicas, que conferem a esta partícula modificada várias propriedades. Assim, a LDL oxidada é citotóxica para células endoteliais, quimiotática para monócitos circulantes e induz a diferenciação e a adesão de monócitos às células endoteliais. Foi demonstrado que radicais livres catalisam a oxidação da LDL, uma vez que foi observado associação espacial entre LDL oxidada, espécies reativas de oxigênio e subunidades da NAD(P)H oxidase. A presença de LDL oxidada *in vivo* foi evidenciada através da sua detecção nas lesões ateroscleróticas e pela presença de anticorpos que reconhecem epitopos da LDL oxidada, no plasma de indivíduos com aterosclerose. A oxidação da LDL ocorre predominantemente no espaço subendotelial, embora não se exclua a possibilidade desse processo ocorrer também no compartimento plasmático.

Lesões por Isquemia e Reperusão. A lesão por reperusão pode ser definida como a lesão que ocorre a um órgão durante o restabelecimento do fluxo sanguíneo após um episódio de isquemia. Quando a tensão de oxigênio dos tecidos diminui além de um determinado período crítico, a lesão isquêmica torna-se irreversível. Este período de tempo depende do grau da hipóxia ou isquemia e do tecido no qual está ocorrendo este processo. Por exemplo, o músculo esquelético é bastante resistente à hipóxia (pode suportar algumas horas sem sofrer lesão), enquanto que as células cerebrais são extremamente sensíveis, não sobrevivendo à isquemia por mais de alguns minutos, sendo que o coração pode suportar até 20 minutos, dependendo da extensão da hipóxia. Pelo fato da isquemia poder induzir lesão e eventualmente a morte celular, o restabelecimento do fluxo sanguíneo deveria ocorrer rapidamente. No entanto, estudos em órgãos isolados demonstram que se a isquemia *per se* não causar lesão irreversível, as funções dos tecidos são melhor preservadas quando antioxidantes são incorporados ao meio de reperusão. Sabe-se que a reoxigenação aumenta a formação de espécies reativas de oxigênio que contribuem para acentuar as lesões nos tecidos previamente isquêmicos. Isto pode ocorrer em algumas condições clínicas como na angina instável e em certos procedimentos terapêuticos, tais como a angioplastia coronariana, a trombólise e *bypass* cardiopulmonar durante a cirurgia cardíaca, nas quais o coração é exposto a uma isquemia transiente. Paradoxalmente, enquanto a reperusão do miocárdio é necessária para restaurar sua atividade metabólica normal, a reoxigenação do miocárdio pode resultar em efeitos lesivos ao órgão.

Existem várias evidências, diretas e indiretas, para a contribuição de espécies radicalares à lesão por reperfusão no miocárdio. Estudos de ressonância paramagnética eletrônica com captação de *spin* têm confirmado a formação de radicais livres, *in vivo*, em modelos animais de oclusão transiente e em estudos com coração isolado. As evidências indiretas consistem no efeito de substâncias que sequestram ou inibem a geração de radicais livres, assim como de antioxidantes secundários, em reduzir o tamanho do infarto e atenuar a incidência de arritmias pós-iskêmicas e disfunções contráteis. Além disso, há um número crescente de evidências, baseadas em investigações genéticas, onde a maior expressão ou a inibição de genes relacionados à defesa antioxidante tem grande influência sobre os eventos bioquímicos caracterizados na isquemia-reperfusão. Deve-se considerar, portanto, que a reperfusão do órgão deve ser feita o mais breve possível, mas que a extensão da necrose também poderia ser reduzida evitando-se a lesão durante o período de reperfusão. As alterações associadas à reperfusão envolvem vários eventos incluindo o acúmulo de cálcio pelas células cardíacas, possivelmente por alterações das membranas ou trocas sódio-cálcio, redução da reperfusão e prolongamento da isquemia devido ao *swelling* das células endoteliais, edema intersticial ou acúmulo e ativação de neutrófilos com a liberação de substâncias citotóxicas como citocinas e radicais livres, assim como de enzimas proteolíticas. A diminuição dos mecanismos de defesa antioxidante endógena durante a isquemia torna o miocárdio isquêmico mais suscetível à lesão por radicais livres durante a reperfusão.

Várias células, organelas e enzimas podem estar envolvidas na formação de radicais livres derivados do oxigênio na isquemia e reperfusão. A lesão tecidual ao início da reperfusão mediada por radicais livres pode estar relacionada: 1) à adesão e ativação de neutrófilos no sítio de lesão endotelial, após o evento isquêmico; 2) ao aumento da formação de radical superóxido a partir do "extravasamento" de elétrons da cadeia respiratória nas mitocôndrias das células endoteliais, devido ao acúmulo de equivalentes redutores, durante o período isquêmico; 3) à conversão da enzima xantina desidrogenase à xantina oxidase, pela ação de proteases cálcio-dependentes, ativadas pelo aumento de cálcio durante o período isquêmico, ou por oxidação de grupos tióis e concomitante catabolismo de ATP em hipoxantina e xantina, possibilitando que, na reoxigenação, a xantina oxidase catalise a formação de radical superóxido e ácido úrico, relevante principalmente na isquemia intestinal, visto que a atividade da xantina desidrogenase é extremamente baixa no coração; 4) à for-

mação de espécies oxidantes (ferril e perferril) a partir de *heme* proteínas (mioglobina, ciclooxigenase e lipooxigenase) e 5) à descompartimentalização de ferro, derivado da mioglobina, hemoglobina e ferritina, possibilitando a geração de radicais hidroxila. Tem-se sugerido que a geração de espécies oxidantes por estes sistemas seria tão intensa que promoveria a inativação da superóxido dismutase, catalase e de algumas antiproteases, assim como do óxido nítrico ($\bullet\text{NO}$), fator de relaxamento do endotélio.

Doenças Auto-Imunes e Inflamação Crônica. O organismo tem mecanismos para impedir a formação de anticorpos que reconheçam seus próprios componentes. As falhas destes mecanismos permitem a formação de auto-anticorpos que ligam-se aos componentes do próprio organismo, promovendo lesões. As causas de auto-imunidade ainda não estão esclarecidas, embora fatores hereditários, assim como alguns vírus e fármacos, possam estar envolvidos. Em 1982, Halliwell propôs que alguns oxidantes poderiam interagir com biomoléculas normais e originar novos determinantes antigênicos e que isto poderia contribuir para a auto-imunidade em algumas situações. Demonstrou-se que a exposição do ADN ao radical superóxido, *in vitro*, torna-o antigênico quando injetado em animais. Espécies oxidantes como o radical hidroxila e ácido hipocloroso, provenientes de células fagocíticas ativadas, podem alterar o comportamento antigênico da imunoglobulina G, produzindo agregados fluorescentes que ativam células fagocíticas e são pró-inflamatórios. Estas imunoglobulinas modificadas poderiam induzir a formação de auto-anticorpos (fator reumatóide).

Emerit e colaboradores demonstraram que o soro de pacientes com lupus eritematoso apresenta um fator clastogênico que induz lesões cromossômicas, quando adicionado a culturas de linfócitos isolados de indivíduos normais. Além disso, os linfócitos dos pacientes lúpicos são lesados quando expostos à luz (comprimentos de onda = 360-400 nm) na presença deste fator clastogênico. A superóxido dismutase inibe ambos os processos quando adicionada ao meio de cultura, indicando a participação do radical superóxido nestes processos. Apesar destas evidências experimentais, ainda existem poucos relatos de casos demonstrando efeitos benéficos de sequestradores de radicais de oxigênio no tratamento de doenças auto-imunes em humanos.

A artrite reumatóide é uma doença caracterizada pela inflamação crônica das articulações, tendo várias características de uma doença auto-imune, embora sua causa seja desconhecida. Têm-se descrito

alguns efeitos benéficos da superóxido dismutase na osteoartrite e nas inflamações periarticulares, porém, ainda não há dados conclusivos em relação à artrite reumatóide. O fluido sinovial de pacientes com artrite reumatóide apresenta alto teor de produtos derivados da peroxidação lipídica. Tanto o plasma sanguíneo como o fluido sinovial destes pacientes contém concentrações subnormais de ascorbato, sendo que a maior parte dele está na forma oxidada (desidroascorbato, provavelmente formado por oxidação do ascorbato pelo radical superóxido). Como o fluido sinovial apresenta normalmente baixas atividades de enzimas antioxidantes, o superóxido e o peróxido de hidrogênio gerados por fagócitos nas articulações não seriam adequadamente eliminados. O radical superóxido pode liberar ferro da ferritina presente nas membranas sinoviais, permitindo que o ferro²⁺ liberado catalise a formação de espécies mais oxidantes (radical hidroxila ou complexos ferro-oxigênio), as quais seriam iniciadoras da peroxidação lipídica e da degradação do ácido hipocloroso. Estudos *in vitro* demonstram que o ácido hipocloroso, formado pela mieloperoxidase dos neutrófilos, pode inativar a alfa 1-antiprotease do fluido sinovial e, ainda, que os radicais de oxigênio podem degradar proteoglicanos da cartilagem e causar lesões severas nas cartilagens. Apesar de vários fatores estarem envolvidos na destruição das cartilagens e na lesão óssea erosiva observada na artrite reumatóide, a lesão oxidativa, mediada por espécies reativas de oxigênio liberadas por células fagocíticas, pode ser um fator importante, desde que estudos recentes tenham observado uma relação entre a presença de marcadores de estresse oxidativo e dano em ADN de pacientes com artrite reumatóide.

Envelhecimento. A natureza do processo de envelhecimento tem sido alvo de várias especulações. Existem duas principais linhas teóricas que tentam explicar o envelhecimento: a que considera o envelhecimento como um processo geneticamente programado e a que considera o envelhecimento como resultante do acúmulo de lesões no organismo, ao longo do tempo. Deve-se ressaltar que, apesar de existir um potencial máximo de longevidade para as espécies, o período de vida de um indivíduo da espécie pode ser alterado por condições ambientais. Há também evidências de uma correlação inversa entre as taxas metabólicas basais de animais e seu período de vida, sendo que de uma forma geral, animais de maior porte que consomem menos oxigênio por unidade de massa corpórea, em relação aos animais de pequeno porte, têm maior potencial de longevidade.

A teoria do envelhecimento geneticamente programado propõe que este processo ocorra devido a uma sequência proposital de eventos codificados

pelo genoma. Evidências que suportam esta teoria são encontradas, por exemplo, em relação às síndromes de envelhecimento precoce (Hutchinson-Gilford e Werner) nas quais alguns genes têm efeito importante sobre o envelhecimento. Observou-se uma forte correlação positiva entre a eficiência dos processos de reparo do ácido desoxirribonucleico, ADN, e a longevidade das espécies que, juntamente com outras evidências, indicaria a existência de genes determinantes da longevidade. Cutler verificou que espécies com maior potencial de longevidade apresentam mecanismos de defesa antioxidante mais eficientes, comparadas às espécies com menor longevidade. Assim, a atividade da superóxido dismutase do fígado humano, expressa por unidade de taxa metabólica, é mais alta que a de outras espécies de primatas e outros mamíferos. Uma vez que a SOD tem semelhanças estruturais e de atividade em todas estas espécies, Cutler sugeriu que uma mudança na regulação gênica determine a síntese de altas concentrações de SOD em humanos, contribuindo para a longevidade da espécie.

As teorias relacionadas ao envelhecimento pelo acúmulo de lesões propõem que o acúmulo progressivo de lesões celulares ocorre porque os mecanismos de reparo são insuficientes para manter a sobrevivência indefinida das células. Nessa linha, encontram-se a teoria da catástrofe do erro e a teoria dos radicais livres. A primeira propõe que erros na transcrição do ácido ribonucleico, ARN, e sua translação a proteínas levariam ao acúmulo de proteínas alteradas não funcionais nas células, com a idade, atingindo níveis que ocasionariam uma falha completa das funções celulares. São fracas as evidências para o acúmulo de proteínas alteradas em altas concentrações na maioria dos tecidos de indivíduos normais. Além disso, a taxa de erro da síntese protéica parece não se alterar com a idade. Fibroblastos de pacientes com síndrome de Werner (progeria) teriam maiores concentrações de proteínas anormais que fibroblastos de indivíduos normais. No entanto, um outro fator que poderia estar envolvido seria a deficiência da remoção das proteínas alteradas por proteases específicas.

A teoria dos radicais livres propõe que o envelhecimento resulta de lesões deletérias randômicas aos tecidos, que seriam induzidas por radicais livres. Em suporte a este conceito, sabe-se que a radiação ionizante produz radicais livres e acelera algumas características do processo de envelhecimento, apesar do envelhecimento induzido pela radiação não mimetizar o envelhecimento normal. Um outro ponto é que os radicais livres de oxigênio, que são produzidos normalmente no metabolismo celular, poderiam não ser seqüestrados na sua totalidade pelos

sistemas de defesa antioxidante e provocariam lesões nas células. Estudos demonstram que as defesas antioxidantes de alguns tecidos são suficientes apenas para protegê-los contra taxas normais de geração de radicais, mas que seriam insuficientes em casos de produção exacerbada de radicais livres. Assim, poderiam ocorrer lesões progressivas muito lentas que não seriam detectadas precocemente. As evidências para o envolvimento de radicais livres no envelhecimento, obtidas em diversos estudos em animais de experimentação, são indicadas pelo acúmulo de lipofuscina nos neurônios, pelo aumento exponencial de proteínas oxidadas em diversas células em função da idade, pela correlação direta entre a atividade de SOD e a longevidade potencial da espécie, assim como pela correlação inversa entre as taxas metabólicas basais dos animais e as longevidades das respectivas espécies (quanto mais rápido for o consumo de oxigênio por um organismo, maior será a probabilidade de geração de espécies reativas de oxigênio). Foi demonstrado que a expressão elevada da enzima antioxidante catalase no músculo cardíaco previne a disfunção do relaxamento de cardiomiócitos induzida pelo envelhecimento. Em relação à diminuição das defesas antioxidantes com a idade, há indicações de que algumas enzimas, assim como os sistemas de reparo que eliminam proteínas oxidadas diminuem com a idade.

Apesar das evidências de que a diminuição dos sistemas de defesa antioxidante estaria diretamente relacionada ao processo de envelhecimento, ainda não existem estudos prospectivos abrangentes, em humanos, que demonstrem essa relação causa-efeito.

5. ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

O planejamento adequado das estratégias de intervenção com substâncias antioxidantes implica responder a diversas questões:

1. Qual é a natureza das espécies radicalares lesivas envolvidas na fisiopatologia da doença?
2. Qual o mecanismo de ação do composto antioxidante? O antioxidante poderia atuar: (a) inibindo os processos de formação das espécies radicalares, interceptando seus precursores; (b) inibindo a ação das espécies radicalares, sequestrando-as e impedindo a indução das lesões; (c) suprimindo a amplificação da lesão inicial através do sequestro de radicais secundários derivados e bloqueio da ação destes sobre outros componentes celulares?

3. A substância antioxidante, após exercer sua ação, transforma-se em radical potencialmente tóxico? Os produtos não radicalares derivados do antioxidante acumulam-se no organismo (p.ex., quinona da vitamina E)?
4. Qual é o sítio de origem das espécies radicalares? É possível o acesso do agente antioxidante ao local de geração destas espécies?
5. Se o antioxidante atuar extracelularmente, qual será sua meia-vida plasmática? Ficará na circulação tempo suficiente para exercer proteção antioxidante efetiva?
6. No caso da substância antioxidante atuar intracelularmente, qual o mecanismo de entrada da mesma na célula e quais são seus sítios específicos de ação?
7. Desde que espécies reativas participem de processos fisiológicos da célula, como o antioxidante irá afetar estes eventos e quais as consequências para o metabolismo celular normal?

Diversas estratégias têm sido utilizadas para aumentar a eficiência terapêutica dos compostos antioxidantes, dentre as quais se ressalta o aumento dos níveis de antioxidantes plasmáticos ou intracelulares, incorporação de antioxidantes lipofílicos em membranas e lipoproteínas e o *targeting* dos sequestradores de radicais livres e antioxidantes.

5.1. Compostos sequestradores de radicais livres como potenciais agentes terapêuticos

Várias substâncias têm sido utilizadas como sequestradores de radicais livres e antioxidantes em estudos *in vitro* e *in vivo*, com potencial aplicação futura no tratamento de diversas doenças.

Compostos Contendo Grupos tiol. A N-acetil cisteína (NAC) e a 2-mercaptopropionil glicina atenuam as disfunções contráteis que ocorrem após períodos curtos de isquemia, quando administradas imediatamente antes da reperfusão. Ambas as substâncias têm sido usadas em humanos, sendo a N-acetil cisteína a terapia utilizada na intoxicação por paracetamol. Estudos clínicos duplo cego realizados no Japão e na Europa mostram que a N-(2-mercapto) propionilglicina, ou tiopronina, é benéfica no tratamento da hepatite crônica, catarata senil e artrite reumatóide. Esses compostos tiólicos atingem o meio intracelular e são fontes potenciais de equivalentes redutores. A NAC é um doador de grupo sulfidril facilmente transportado para o interior das células, onde é desacetilada e

aumenta o pool de tióis, primariamente, a concentração de glutatona reduzida. Durante a isquemia, as defesas antioxidantes, particularmente as enzimas, ficam comprometidas e a maior produção de radical superóxido e peróxido de hidrogênio pode afetar os mecanismos de detoxificação de peróxidos. Como a atividade da catalase é muito baixa no miocárdio, a glutatona peroxidase é a principal enzima que atua na eliminação de peróxidos, e a manutenção de níveis adequados de glutatona reduzida torna-se essencial. Foi demonstrado que a NAC é capaz de reduzir a progressão do atheroma em modelos animais de aterosclerose através da diminuição do estresse oxidativo. Devido à sua atividade redutora, a NAC também pode modificar a atividade de diversas proteínas e inibir fatores de transcrição como p38 MAP quinase e NF- κ B, podendo interferir na expressão de diversos genes. Em estudos preliminares em humanos, submetidos a cirurgias onde ocorreu *bypass* cardiopulmonar, a NAC demonstrou efeito cardioprotetor, embora a verdadeira extensão da sua eficiência terapêutica ainda seja desconhecida. A NAC tem eficiência comprovada na intoxicação por paracetamol, reconhecida como uma condição secundária à lesão por espécies reativas de oxigênio. Apresenta ampla janela tóxica-terapêutica, sendo considerada bastante segura e atua tanto por seu grupo sulfidril reduzido, quanta pela qualidade precursora da glutatona. A NAC sequestra peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso, protegendo alfa-antiproteases. A N-acetil cisteína na forma amídica (AD4) é um novo composto tiólico com atividade antioxidante por quelação de Cu^{2+} . O AD4 atravessa as membranas celulares e repõe os níveis de GSH com maior eficiência do que a NAC. Além disso, AD4 se incorpora no sistema redox da célula conferindo proteção contra oxidação celular. O AD4 pode ser uma estratégia terapêutica em potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas e outras disfunções associadas ao estresse oxidativo.

A eficácia da N-2-mercaptopropionil glicina, MPG, na proteção da lesão por reperfusão foi demonstrada em alguns estudos com animais, onde atuou como sequestradora dos radicais superóxido e hidroxila. Em estudos-modelo, a MPG foi menos eficiente que a NAC em suprimir a peroxidação lipídica induzida por espécies ferril da mioglobina. A MPG apresenta leve toxicidade, provavelmente pela formação de radicais tiil (MPG-S•) ou peroxissulfenil (MPG-SOO•) que podem lesar constituintes celulares. Tanto a NAC como a MPG geram radicais tiil, quando adicionadas aos miócitos cardíacos lesados em condições de estresse oxidativo (presença de peróxido de hidrogênio). A formação dessas espécies pode limitar os efeitos benéficos da utilização de

tióis nas intervenções com antioxidantes. Enquanto o sistema da glutatona peroxidase é um importante sistema de defesa antioxidante celular, tentativas de incrementar ou substituir esses sistemas com fontes exógenas de tióis como equivalentes redutores podem não resultar em proteção eficiente.

O captopril, composto sulfidrilico inibidor da enzima conversor da angiotensina, tem efeitos cardioprotetores na isquemia miocárdica aguda, isquemia/reperfusão e infarto. Essa ação protetora seria devida à sua ação antioxidante devido à presença do grupo tiol, como demonstrado por estudos comparativos com um isômero do captopril, que é 100 vezes menos potente como inibidor da enzima conversora, mas equípote em sequestrar radical superóxido via grupo tiol e com enalaprilato, que não tem grupo tiol, mas inibe a enzima conversora. Foi recentemente observado que captopril inibe modificações oxidativas da LDL, tendo, portanto, papel protetor aterosprotetor. Estudos experimentais demonstram que o captopril reduz o tamanho do infarto, a incidência de arritmias na reperfusão e melhora a função contrátil do miocárdio. Devido à sua capacidade de reduzir a dilatação ventricular esquerda, quando administrado cronicamente após infarto do miocárdio, esse fármaco tem sido testado em estudos clínicos como terapia adjuvante à trombólise.

O ácido lipóico é um composto tiólico que, apesar de ser encontrado em baixas concentrações no organismo, possui diversas propriedades antioxidantes, incluindo ação direta contra os radicais livres, quelação de metais de transição e a regeneração de outros antioxidantes endógenos, como a redução do radical α -tocoferil para α -tocoferol, e de GSSG para GSH. Estudos demonstram que o ácido lipóico pode reverter a perda de GSH observada no envelhecimento. Suplementação com ácido lipóico tem sido relacionada a efeitos antiinflamatórios, diminuição do estresse oxidativo induzido por diabetes experimental, sendo este composto recentemente apontado como um agente terapêutico em potencial para doenças crônicas que envolvam estresse oxidativo.

Agentes Complexantes de Metais de Transição.

Um grande número de compostos naturais e sintéticos atuam na quelação de metais, mediante complexação do metal com átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, para formar um complexo. Os metais de transição formam complexos mais estáveis em comparação aos outros metais porque as suas camadas eletrônicas internas não estão completamente preenchidas e os elétrons estão disponíveis para participar da ligação entre o metal e o ligante.

Um grupo importante de quelantes é representado pela classe dos hidroxamatos. O composto mais conhecido desta classe é a desferrioxamina, que é um quelante de ferro (tri-hidroximato hexadentado), utilizado clinicamente para o tratamento da sobrecarga de ferro. Sua alta constante de ligação ao ferro permite a complexação equimolar de ferro, impedindo-o de catalisar a formação de radical hidroxila. Estudos experimentais com modelos de isquemia/reperfusão têm mostrado efeitos benéficos da administração da desferrioxamina na proteção do miocárdio, atribuídos à diminuição da geração de radical hidroxila. Entretanto, a entrada da desferrioxamina nas células é extremamente limitada e ocorre por pinocitose; essa proteção pode ser devida a outros efeitos da desferrioxamina. A porção tri-hidroxamato da desferrioxamina, centro envolvido na ligação com o ferro, pode mediar a transferência de elétrons às hemoproteínas ativadas pelo peróxido de hidrogênio (ferril, mioglobina e peroxidase) e ao radical superóxido. A desferrioxamina pode interceptar radicais na fase de propagação da peroxidação de lipídeos da membrana, resultando na formação do radical nitróxido da desferrioxamina, que é relativamente estável. Rádicaes peroxil e alcóxil também podem ser seqüestrados pela desferrioxamina, o que poderia contribuir para os seus efeitos na atenuação da lesão miocárdica pós-isquêmica. A baixa penetração da desferrioxamina nas células limita sua ação ao meio extracelular. Compostos análogos, os mono-hidroxamatos, com propriedades farmacocinéticas mais favoráveis que a desferrioxamina têm sido sintetizados e testados em relação à eficiência de proteção na lesão por reperfusão. Dados preliminares indicam que alguns desses compostos apresentam potencial terapêutico.

A toxicidade de alguns compostos antibacterianos também é devida às interações ligante-metal. O mecanismo antibacteriano da isoniazida está relacionado à sua capacidade de complexar cobre, o que aumenta sua lipofilicidade e sua captação pelo *M. tuberculosis*. Além disto, a isoniazida é capaz de reduzir Cu^{2+} a Cu^{1+} , favorecendo a formação de radicais livres catalisada pelo Cu^+ .

Agentes anti-hipertensivos como a hidralazina, prazidolol, captopril, 2,3-dimercaptoetanol, dentre outros, também se complexam com metais de transição. Diversos agentes vasodilatadores contêm ligantes para metais de transição e inibem a peroxidação lipídica. A ação destes fármacos está relacionada à sua capacidade de ligar metais de transição presentes nas membranas celulares. Algumas membranas são ricas em grupos tiois que podem formar complexos lábeis com metais de transição, permitindo a complexação destes com os agentes vasodilatadores

para formar complexos mais estáveis, o que diminui o poder redox dos metais, levando ao relaxamento do tônus vascular. Por este mecanismo, o tônus vascular pode ser modulado por um constante fluxo de elétrons, mediado por um centro de metal de transição redox ativo.

Compostos Fenólicos de Plantas. Os polifenóis de plantas são compostos aromáticos hidroxilados, comumente encontrados em verduras e frutas, constituindo grande parte da nossa dieta. Esses derivados fenólicos são sintetizados pelas plantas como defesa antioxidante. Estudos *in vivo* e *in vitro* têm revelado inúmeras atividades biológicas para os polifenóis, incluindo antioxidante, antiviral e antibiótica. Dentre os polifenóis, os flavonóides representam a maior classe, com mais de 4.000 espécies identificadas. A ação antioxidante dos flavonóides pode se dar por quelação de metais de transição, ação direta contra os radicais livres através da transferência de átomos de hidrogênio ou doação de elétron, além de interação com outros antioxidantes. Tem sido recentemente demonstrado que flavonóides do chá melhoram a função endotelial em pacientes com doença coronariana. Flavonóides encontrados no suco de uva diminuem a susceptibilidade de oxidação da LDL, a agregação plaquetária e a produção de superóxido pelas plaquetas.

Inibidores da Óxido Nítrico Sintase. O radical óxido nítrico é um vasodilatador e age ativando a forma solúvel da guanilato ciclase presente nas células musculares lisas, através da formação de um complexo com o grupo *heme* da enzima, havendo um relaxamento destas células. Os agentes vasodiladores, como os nitratos, nitritos e nitroprussiato, ativam a guanilato ciclase devido à liberação de óxido nítrico. Entretanto, a produção exclusiva de óxido nítrico está relacionada à lesão causada por isquemia/reperfusão, provavelmente pela formação de peroxinitrito, podendo haver um efeito vasoconstritor paradoxal. A óxido nítrico sintase, NOS, está amplamente distribuída em diversos tecidos, inclusive no cérebro, que é bastante suscetível à lesão devido à isquemia/reperfusão. Durante a isquemia, a NOS é ativada pelo influxo de cálcio nas células ou por citocinas, havendo uma produção exacerbada de óxido nítrico, possível formação de peroxinitrito e posterior lesão oxidativa. A inibição da NOS é uma estratégia utilizada para prevenir lesões causadas pelo óxido nítrico/peroxinitrito. A N-nitro-L-arginina é um inibidor seletivo da NOS, que inibe a neurotoxicidade induzida pelo glutamato. O éster metílico da nitro-L-arginina, L-NAME, também é um

inibidor da NOS e reduz o volume do edema cerebral em animais de experimentação, assim como o efluxo de glutamato induzido pela lesão isquêmica.

Captadores de Spin. Originalmente utilizados para a detecção de radicais livres, os captadores de spin (*spin traps*) constituem uma classe de compostos com potencial antioxidante terapêutico. O spin trap fenil terbutil-nitrona (PBN) tem papel protetor na isquemia-reperfusão, além de ser neuroprotetor. O PBN possui diversas atividades farmacológicas, incluindo a capacidade de sequestrar radicais alcóxila, superóxido e hidroxila. Entretanto, desde que estudos *in vitro* determinaram que a capacidade do PBN como inibidor da peroxidação lipídica era fraca, outros mecanismos foram atribuídos para a sua ação protetora. Portanto, mais do que um antioxidante direto, o PBN pode exercer seu efeito benéfico através da diminuição na iNOS e mecanismos envolvidos na via de sinalização do NFkB e consequente ação antiinflamatória. Novos *spin traps* estão sendo desenvolvidos a partir de moléculas já conhecidas para facilitar a sua entrada nos microambientes celulares de maior produção de radicais livres. O NXY-059, um derivado do PBN, demonstrou ter efeito neuroprotetor em uma variedade de modelos animais.

5.2. Antioxidantes enzimáticos

Superóxido Dismutase. A terapia com a superóxido dismutase (SOD) é utilizada em situações em que o aumento da geração de radical superóxido deve ser controlado. Pelo fato de várias fontes geradoras de superóxido estarem envolvidas na lesão de perfusão pós-isquêmica, seria esperado que a administração de SOD e catalase antes da perfusão arterial coronariana pudesse limitar as arritmias e reduzir a necrose tecidual. Estudos utilizando o modelo de oclusão da artéria coronária em cães mostraram efeitos positivos da SOD em limitar a lesão do miocárdio. Outros estudos indicam que esse efeito é transiente, não havendo redução da necrose alguns dias após a perfusão, em relação aos controles. A natureza transiente dos efeitos benéficos da SOD indica que os radicais de oxigênio podem ser gerados por períodos mais longos além do início da perfusão, continuando durante a evolução do infarto. Foi demonstrado o efeito da SOD na prevenção do vasoespasmismo coronariano após angioplastia em cães, o que pode ser importante para controlar os episódios oclusivos após a angioplastia coronariana. Uma das dificuldades de interpretação de resultados é que os estudos utilizam diferentes delineamentos experimentais. A eficácia da SOD nesses sistemas

deve ser avaliada por comparações rigorosas do tipo, dosagem e duração do tratamento com sistemas experimentais semelhantes. Uma das maiores limitações da terapia com a SOD é sua curta meia-vida no plasma (< 10 minutos) devido à sua rápida excreção pelos rins. Várias estratégias são utilizadas para aumentar a permanência da SOD no plasma, tais como ligação com outras proteínas e síntese de derivados da SOD por técnicas de engenharia genética.

Uma SOD ligada à imunoglobulina A foi preparada por engenharia genética, através da ligação de duas unidades de CuZn-SOD humana à região de dobradiça da IgA, aumentando a meia-vida plasmática do complexo para 145 minutos e limitando a sua filtração glomerular. A ligação covalente da SOD aos polímeros de polietilenoglicol (PEG) aumenta sua meia-vida para 18-40 horas, em ratos, tornando-a menos imunogênica e mais resistente à proteólise que a SOD nativa, além de facilitar o transporte transmembrana da SOD ativa para o interior das células. A encapsulação da SOD em lipossomos sintéticos também aumenta a atividade intracelular da SOD e sua meia-vida plasmática para 4 horas. Complexos Cu-Dips (ácido cobre (II)-3,5-diisopropil salicílico) e DF-Mn (manganês desferrioxamina) mimetizam a atividade da SOD em dismutar o radical superóxido, tendo as vantagens de poderem atravessar as membranas celulares e ser menos imunogênicos que a SOD. Entretanto, ambos são limitados porque podem sofrer dissociação levando à toxicidade por liberação do cobre e do manganês. A associação da catalase com a SOD, ambas ligadas ao polietilenoglicol, tem sido utilizada em alguns estudos experimentais, mas os resultados ainda são discordantes. A utilização terapêutica da SOD, assim como a eficácia clínica dessas diferentes preparações, devem ser validadas mediante estudos mais amplos e rigorosamente controlados.

5.3. Outros fármacos

Probucol. O probucol é conhecido como um potente agente antiaterosclerótico e antioxidante, redutor do colesterol, porém com o efeito indesejável de diminuir o HDL-colesterol. Embora o probucol tenha sido retirado do mercado há alguns anos, outros estudos subsequentes demonstraram a eficácia do probucol em humanos, inibindo a aterosclerose na artéria carótida. O AGI-1067 é um derivado do probucol com atividade antioxidante que inibe seletivamente a expressão gênica inflamatória redox sensível, em monócitos e endotélio *in vitro*, diminui o LDL-colesterol, diminui a expressão de moléculas de adesão *in vivo* e inibe a aterosclerose em camundongos ApoE^{-/-}.

Alopurinol. Atua inibindo a atividade da xantina oxidase. O alopurinol é oxidado pela enzima aoxipurinol, o qual liga-se ao sítio ativo da enzima promovendo sua inibição ("substrato suicida"). É um fármaco amplamente utilizado na clínica médica para inibir o acúmulo de ácido úrico em condições como a gota. O alopurinol demonstrou efeito protetor na conservação de órgão para transplante, especialmente os rins. A administração de alopurinol em humanos aumenta a concentração plasmática de oxipurinol, que pode sequestrar o radical hidroxila e o ácido hipocloro, contribuindo indiretamente para os efeitos protetores atribuídos ao alopurinol. O alopurinol tem sido utilizado na clínica por meio século, entretanto, novos inibidores de xantina oxidase mais potentes que o alopurinol, estão em desenvolvimento. Dentre esses novos compostos estão o febuxostato e o Y700, que é menos tóxico e tem alta biodisponibilidade.

6. BIBLIOGRAFIA

- AGAMEY, A.; LOWE, G.M.; MCGARVEY, D.J.; MORTENSEN, A.; PHILLIP, D.M.; TRUSCOT, T.G.; YOUNG, A.J. Carotenoid radical chemistry and oxidant/pro-oxidant properties. *Arch. Biochem. Biophys.*, v.430, p.37-48, 2004.
- ALTINDAG, O.; KARAKOC, M.; KOCYIGIT, A.; CELIK, H.; SORAN, N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.*, v.40, p.167-71, 2007.
- ANDERSON, T.J.; MEREDITH, I.T.; GANZ, P.; SEL WYN, A.P.; YEUNG, A.C. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences and potential interactions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v.24, p. 555-66, 1994.
- BECKMAN, J.S.; YE, Y.A.; ANDERSON, P.G.; CHEN, J.; ACCAVITTI, M.A.; TARPEY, M.M.; WHITE, C.R. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, v.375, p.81-8, 1994.
- BLAKE, D.; WINYARD, P.G. *Immunopharmacology of free radical species*, New York: Academic Press, 1995. 301p.
- BURDON, R.H. Superoxide dismutase and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Rad. Biol. Med.*, v.18, p.775-94, 1995.
- BURTON, G.W. Vitamin E: molecular and biological function. *Proc. Nutr. Soc.*, v.53, p.251-62, 1994.
- DAVIES, M.J. Singlet oxygen mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.305, p.761-70, 2003.
- DIETRICH, M.; TRABER, M.G.; JACQUES, P.F.; CROSS, C.E.; HU, Y.; BLOCK, G. Does gamma-tocopherol play a role in the primary prevention of heart disease and cancer? A review. *J. Am. Coll. Nutr.*, v.25, p.292-9, 2006.
- EMERIT, I. Reactive oxygen species, chromosome mutation, and cancer: possible role of clastogenic factors in carcinogenesis. *Free Rad. Biol. Med.*, v.16, p.99-109, 1994.
- EVANS, M.D.; PRYOR, W.A. Cigarette smoking, emphysema, and damage to α_1 -proteinase inhibitor. *Am. J. Physiol.*, v.266, L593-611, 1994.
- FINKEL, T. Oxidant signals and oxidative stress. *Curr. Opin. Cell Biol.*, v.15, p.247-254, 2003.
- GERSTER, H. Review: Antioxidant protection of the ageing macula. *Age Aging*, v.20, p.60-90, 1991.
- GREENWALD, R. Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human disease: a critical review. *Free. Rad. Biol. Med.*, v.8, p.201-9, 1990.
- GREINDLING, K.K.; FITZGERALD, G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation*, v.108, p.2034-40, 2003.
- GUTTERIDGE, J.M.C. Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free Rad. Res. Comm.*, v.19, p.141-58, 1993.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Clarendon Press, 1991. 543p.
- HARMAN, D. Free radical Theory of aging: an update. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v.1067, p.10-21, 2006.
- JANERO, D.R. Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis. *Free Rad. Biol. Med.*, v.11, p. 129-44, 1991.
- KRINSKI, N.I. Effects of carotenoid in cellular and animal systems. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.53, n.1, p.238-246, 1991. Review.
- LAUGHREA, M. On the error theories of aging. A review of experimental data. *Exp. Gerontol.*, v.17, p. 305-15, 1982.
- LEE, C.K.; PUGH, T.D.; KLOPP, R.G.; EDWARDS, J.; ALLISON, D.B.; WEINDRUCH, R.; PROLLA, T.A. The impact of alpha-lipoic acid, coenzyme Q10, and caloric restriction on life span and gene expression patterns in mice. *Free Rad. Biol. Med.*, v.36, p.1043-57, 2004.
- MADAMANCHI, N.R.; VENDROV, A.; RUNGE, M.S. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, v.25, n.1, p.29-38, 2005. Review.
- MANACH, C.; MAZUR, A.; SCALBERT, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr. Opin Lipidol.*, v.16, p.77-84, 2005.
- MARCZIN, N.; EL-HABASHI, N.; HOARE, G.S.; BUNDY, R.E.; YACOUB, M. Antioxidants in myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential and basic mechanisms. *Arch. Biochem. Biophys.*, v.420, p.222-36, 2003.
- MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. Nitric oxide physiology pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, v.43, p. 109-42, 1991.
- PACHER, P.; NIVOROZKIN, A.; SZABO, C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.*, v.58, p.87-114, 2006.
- PATWARI, P.; LEE, R. Thioredoxins, mitochondria, and hypertension. *Am. J. Pathol.*, v.170, p.805-8, 2007.
- REITER, R.J. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol.*, v.15, p.103-16, 1993.
- RHEE, S.G.; CHAE, H.Z.; KIM, K. Peroxiredoxins: an historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Rad. Biol. Med.*, v.38, p.1543-52, 2005.
- RICE-EVANS, C.A.; DIPLOCK, A.T. Current status of antioxidant therapy. *Free Rad. Biol. & Med.*, v.15, p.77-96, 1993.

- ROSEN, G.M.; POU, S.; RAMOS, C.L.; COHEN, M.S.; BRITIGAN, B.E. Free radicals and phagocytic cells. *FASEB J.*, v.9, n.2, p.200-9, 1995.
- RUSH, J.W.E.; DENNIS, S.G.; GRAHAM, D.A. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol.*, v.30, p.442-74, 2005.
- SALDEEN, K.; SALDEEN, T. Importance of tocopherols beyond α -tocopherol: evidence from animal and human studies. *Nutr Res.*, v.25, p.877-889, 2005.
- SATO, M.; BREMNER, I. Oxygenfree radicals and metallothionein. *Free Rad. Biol. Med.*, v.14, p. 325-37, 1993.
- SIES, H. Biochemistry of oxidative stress. *Angw. Chem. Int.*, v.25, p.1.058-71, 1986.
- SUN, Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Rad. Biol. Med.*, v.8, p. 583-99, 1990.
- ZELKO, N.I.; MARIANI, T.J.; FOLZ, R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu-Zn (SOD1), Mn (SOD2), and EC-(SOD3) gene structures, evolution and expression. *Free Rad. Biol. Med.*, v.33, p.337-349, 2002.

Avaliação da Toxicidade

Silvia Berlanga de M. Barros e Solange C. Davino

SUMÁRIO

- | | |
|--|---|
| 1. Introdução | 3.6. Estudos de desenvolvimento – reprodução e embriofetotoxicidade |
| 2. Relação dose-resposta e concentração-resposta | 3.7. Estudos de toxicocinética |
| 3. Tipos de testes toxicológicos | 3.8. Estudos de efeitos locais sobre a pele e os olhos |
| 3.1. Informações preliminares | 3.9. Estudos de sensibilização cutânea |
| 3.2. Estudos de toxicidade aguda | 3.10. Estudos de ecotoxicidade |
| 3.3. Estudos de toxicidade subcrônica | |
| 3.4. Estudos de toxicidade crônica | 4. Bibliografia |
| 3.5. Estudos de mutagênese e carcinogênese | |
-

1. INTRODUÇÃO

Toda substância, segundo a Toxicologia, pode ser considerada um agente tóxico, dependendo das condições de exposição, como dose administrada ou absorvida, tempo e frequência de exposição (doses únicas ou múltiplas) e via de administração (respiratória, oral, dérmica, parenteral). Desta forma, faz-se necessário conhecer as condições de uso seguro de substâncias químicas para a saúde humana e ambiental. Em princípio, se de um lado, todas as substâncias podem ser potencialmente tóxicas, por outro, todas as substâncias podem ser usadas de forma segura, desde que as condições de exposição sejam mantidas abaixo dos níveis de tolerância. Quando não for possível definir um limite de tolerância, a exposição deve ser evitada.

A toxicidade de uma substância a um organismo vivo pode ser considerada como a capacidade de lhe causar dano grave ou morte. Para que este dano ocorra é indispensável a interação do agente químico com o organismo. A relação entre a intensidade do efeito, a concentração e o tempo de exposição, depende da idade e das condições de saúde do indivíduo ou organismo exposto. Em virtude do embrião e o feto serem particularmente sensíveis, as gestantes devem tomar cuidados especiais, evitando a exposição a substâncias potencialmente tóxicas. Uma substância altamente tóxica promoverá um efeito tóxico quando empregada em pequenas quantidades, enquanto que substâncias de baixa toxicidade necessitam de altas doses para promoverem esse mesmo efeito. Entretanto, algumas substâncias com baixa toxicidade aguda podem promover efeitos carcinogênicos ou teratogênicos em doses que não produzam qualquer efeito tóxico agudo.

Os efeitos tóxicos produzidos por substâncias químicas em sistemas biológicos só se manifestam se o agente tóxico ou um produto de sua biotransformação alcançar locais específicos do organismo em concentração e tempo suficientes para produzir o efeito. Muitas substâncias químicas são relativamente pouco tóxicas em sua forma nativa, enquanto outras pela ação de enzimas do organismo são convertidas a formas intermediárias que interferem na fisiologia celular. A ocorrência da resposta tóxica é, portanto dependente das propriedades químicas e físicas da substância, da condição de exposição e da susceptibilidade do sistema biológico ou do indivíduo. Assim, para caracterizar o potencial de perigo de um agente químico é necessário conhecer-se não apenas que tipo de efeito produz e a dose necessária para produzir este efeito, mas também considerar as informações sobre o agente, a exposição e a sua cinética no organismo. Deste modo, os fatores mais importantes que influenciam a toxicidade em relação

a situação a um local específico são a via de administração e a duração e frequência da exposição.

A exposição é função da dose (ou concentração) do agente químico envolvido e do tempo de interação com o organismo. A exposição implica na interação do agente químico com o organismo de modo a poder exercer o seu efeito no plano tecidual e celular. Para as substâncias altamente tóxicas a exposição tolerável deve ser próxima de zero.

Um dos maiores problemas na definição do nível de exposição tolerável está em se estabelecer o que deve ser considerado como dano ou efeito adverso. A avaliação da exposição é realizada pela medida da dose administrada ou da concentração a que um organismo vivo é submetido.

Um efeito adverso ou tóxico é definido como uma alteração anormal, indesejável ou nociva após exposição a substâncias potencialmente tóxicas. A morte é o efeito adverso mais drástico. Efeitos adversos de menor gravidade incluem alteração no consumo de alimentos, variação no peso corpóreo ou de órgãos, alterações anatomo-patológicas ou de níveis enzimáticos.

Os organismos vivos apresentam a capacidade de responder a variações externas, de modo a manter sua função normal. Este processo, conhecido como homeostasia, permite que os organismos vivos, por meio de modificações bioquímicas, morfológicas e de seus mecanismos fisiológicos, se adaptem às condições adversas de exposição sem manifestação de toxicidade. Entretanto, essa capacidade é limitada e quando os mecanismos de adaptação são sobrepassados o efeito tóxico se manifesta.

Muitas vezes a distinção entre efeito adverso (efeito patológico) e adaptação (alteração fisiológica) é extremamente difícil, devendo cada caso ser analisado em particular.

2. RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA E CONCENTRAÇÃO-RESPOSTA

Dose. O termo dose é empregado para especificar a quantidade da substância administrada a um organismo vivo, geralmente expressa por unidade de peso corpóreo. Dependendo da via de administração, a dose efetivamente absorvida pode não ser idêntica à administrada. Para se conhecer a dose efetiva que provoca um efeito adverso deve-se conhecer a sua toxicocinética, considerando-se as diferentes vias de exposição.

A concentração de um agente químico indica as quantidades a que os organismos vivos estão expostos.

Numa exposição a um agente químico, a dose/concentração necessária para produzir dano varia bastante dependendo de diversos fatores, entre eles, das propriedades físico-químicas das substâncias.

A relação dose-resposta descreve a relação entre as características de exposição e o espectro de efeitos tóxicos.

A relação dose/resposta ou concentração/resposta é representada por uma curva Gaussiana teórica, raramente encontrada na prática.

Essa curva é calculada estatisticamente a partir de observações de mortalidade após a exposição a doses/concentrações relacionadas da substância a ser testada. Essa curva é amplamente empregada para calcular a dose letal 50% (DL₅₀) ou a concentração letal 50% (CL₅₀).

Esses índices indicam, respectivamente, a dose ou a concentração de um agente químico, derivada de cálculos estatísticos, que pode causar a morte de 50% de uma dada população de organismos em condições experimentais definidas. Outro valor importante que pode ser derivado dessa relação é a dose ou concentração limite, ou seja, a dose mínima necessária para produzir uma resposta detectável numa população teste. Esses índices, por sua vez, são empregados para classificar e comparar a toxicidade entre substâncias químicas, porém seu valor para este fim é limitado.

A Comunidade Européia utiliza os seguintes critérios para classificação de toxicidade:

Categoria	DL ₅₀ oral para ratos (mg/kg peso corpóreo)
Muito tóxico	menor que 25
Tóxico	de 25 a 200
Nocivo	de 200 a 2.000

Os valores de DL₅₀ devem ser referidos com relação à via de exposição e excipiente, quando empregado, uma vez que estes dois parâmetros modificam a toxicocinética da substância, podendo, conseqüentemente, modificar a expressão do efeito tóxico. Os valores obtidos referem-se sempre à espécie animal que deve obrigatoriamente ser mencionada.

Para o estabelecimento da curva dose/resposta devem ser assumidas as seguintes afirmativas:

- a resposta é inequivocamente devida à administração da substância;
- a resposta deve de fato estar relacionada com a dose;
- a avaliação da resposta deve ser feita por métodos quantificáveis e expressar exatamente a toxicidade. Isto implica na escolha de *end points* que, preferencialmente, expressem eventos moleculares que resultam da exposição ao agente tóxico.

Os valores de DL₅₀/CL₅₀ não informam sobre o tipo de curva dose/concentração-resposta na qual se baseiam; além disso, há necessidade de um grande número de animais para haver dados estatísticos precisos. Os valores de dose/concentração limite são geralmente diferentes mesmo para substâncias que apresentem DL₅₀/CL₅₀ semelhantes, indicando que os mecanismos de ação são diferentes. As formas das curvas dose/concentração-resposta devem, portanto ser levadas em consideração quando se deseja proceder a um estudo de comparação da toxicidade. Os valores de DL₅₀ são geralmente expressos em quantidade da substância por quilo de peso corpóreo, podendo ser também expressos em quantidade da substância por cm² de área de superfície corpórea. Esta segunda forma de expressão é particularmente importante nos casos de extrapolação de dados entre os animais de diferentes tamanhos e de animais para o homem.

Os dados obtidos da curva dose-resposta são extremamente úteis para a seleção de dose para o desenvolvimento dos testes de exposição a médio e longo prazo.

A partir da curva dose/concentração-resposta além do cálculo da DL₅₀ e CL₅₀, é possível avaliar a dose ou concentração limite, ou seja, a dose mínima necessária para produzir uma resposta detectável numa população teste. O valor limite nunca pode ser estabelecido com precisão absoluta e, portanto, a menor dose que produz um efeito observável ou a dose em que não são observados efeitos tóxicos (NOEL) são usadas ao se estabelecer os padrões de regulamentação.

A tendência atual é a de substituir os experimentos e cálculos de DL₅₀/CL₅₀ pelo teste de dose fixa. No teste da dose fixa, a substância a ser testada é administrada a uma espécie animal numa dose específica: essa dose é selecionada a partir de doses previamente fixadas, as quais estão de acordo com classificações de instituições regulamentadoras, ou por sistemas de graduação.

Após a administração segue-se um período de 14 dias de observação. A dose na qual se observam sinais de toxicidade é usada para graduar ou classificar o material testado.

Segundo estudos retrospectivos de valores de DL₅₀, 80 a 90% dos compostos que produzem sinais de toxicidade, sem morte, nas doses de 5, 50 e 500 mg/kg de peso corpóreo, após administração por via oral, apresentavam valores de DL₅₀, mostrado nos mesmos estudos de respectivamente mais de 25, de 25 a 200 e de 200 a 2.000 mg/kg peso corpóreo conforme a classificação de toxicidade da Comunidade Européia.

Assim, recomenda-se que um grupo de 10 animais (5 machos e 5 fêmeas) seja tratado com uma dose oral de 500 mg/kg de peso corpóreo. Se não houver sinais de toxicidade a substância não será classificada em nenhuma das categorias anteriormente mencionadas.

Se houver manifestação de toxicidade sem morte, a substância será classificada como nociva. Se houver morte procede-se a novo teste agora com a dose de 50 mg/kg de peso corpóreo. A substância será classificada como *tóxica* nos casos em que, com a dose menor, embora sejam detectados sinais de toxicidade, não se observe mortalidade entre os animais. Se com esta dose houver mortalidade entre os animais, a substância deve ser novamente avaliada na dose de 5 mg/kg de peso corpóreo. Nesse caso, se são observados sinais de toxicidade e/ou mortalidade, a substância deve ser classificada como *muito tóxica*.

No entanto, se com a dose de 500 mg/kg de peso corpóreo não foram observados sinais de toxicidade, é necessário que se teste a dose de 2.000 mg/kg de peso corpóreo, para a avaliação total de riscos.

A vantagem do teste de dose fixa reside na redução do número de animais e na possibilidade de minimizar o sofrimento dos animais, uma vez que não há necessidade de ocorrência de morte.

3. TIPOS DE TESTES TOXICOLÓGICOS

Além da curva dose/concentração-resposta é necessária, para se conhecerem os efeitos tóxicos de uma substância, a realização de testes toxicológicos. Esses testes, aplicados em animais de laboratório e sob condições previamente estabelecidas, permitem estabelecer os possíveis efeitos das substâncias em humanos. Com relação a fármacos, os testes de toxicidade sucedem as triagens farmacológicas gerais e são feitos somente com fármacos que mostram efeitos farmacológicos úteis.

Em 1937, na Europa, houve intoxicação e morte de centenas de pacientes por dietilenoglicol, solvente utilizado na preparação de sulfanilamida. Registrou-se também, entre 1959 e 1961, a ocorrência de numerosos casos de deformações congênitas em crianças cujas mães haviam tomado talidomida no início da sua gravidez. Diante desses graves acidentes, as Instituições Governamentais, em diversos países, decidiram exigir maior rigor nos controles biológicos de fármacos e medicamentos, quanto a seus efeitos colaterais e tóxicos.

No Brasil, a Resolução 1/78 (*Diário Oficial* 17/10/78) do Conselho Nacional de Saúde estabelece cinco tipos de ensaios de toxicidade: aguda, subaguda, crônica, teratogenia e embriotoxicidade e estudos especiais.

Assim, esse conjunto de testes deve ser realizado para cada nova substância a ser utilizada ou produzida em larga escala, geralmente acima de 1 tonelada/ano. Entretanto, dependendo do uso da substância, do efeito tóxico produzido por estruturas análogas à substância química, bem como do efeito tóxico produzido pela substância em si, pode-se definir quais os testes que devem ser realizados em situações específicas.

A lista de estudos pode variar de um país para outro, mas basicamente inclui os seguintes tópicos:

- informações preliminares;
- toxicidade aguda;
- toxicidade subcrônica (curta duração);
- toxicidade crônica (longo prazo);
- mutagênese e carcinogênese;
- reprodução e embriofetotoxicidade;
- toxicocinética;
- efeitos locais sobre a pele e olhos;
- sensibilização cutânea;
- ecotoxicidade.

Dois princípios devem ser observados na realização dos testes toxicológicos em animais:

- a. os efeitos produzidos pelo composto no animal de laboratório devem ocorrer também no homem;
- b. a exposição de animais de experimentação a altas doses de um agente tóxico é um método válido e necessário para a descoberta dos efeitos danosos ao homem.

Os testes toxicológicos não são planejados para demonstrar que um agente químico é seguro, mas sim para caracterizar que tipo de efeito tóxico uma substância química produz.

3.1. Informações preliminares

As informações preliminares têm por objetivo conhecer a substância que será submetida aos estudos de toxicidade. Como a toxicidade está ligada à sua estrutura química, é fundamental que a substância em estudo seja quimicamente caracterizada. As impurezas, quando presentes, devem ser conhecidas qualitativa e quantitativamente, uma vez que podem alterar a toxicidade. Muitas vezes o efeito tóxico manifestado deve-se às impurezas e não à substância em teste.

As propriedades físico-químicas devem ser determinadas, uma vez que delas vai depender o tratamento a ser dado à substância para a aplicação dos testes toxicológicos. Entre elas são fundamentais o conhecimento do odor, cor, pontos de fusão e ebulição, pressão de vapor, densidade, viscosidade, solu-

bilidade e volatilidade. Estas propriedades servirão para orientar quanto aos solventes, para a dissolução da amostra e via de administração, entre outros.

Devem ser incluídos, sempre que existirem, dentro das informações preliminares, dados relativos aos possíveis níveis de exposição da população à substância.

Estes dados permitem a condução de estudos toxicológicos dentro da realidade da exposição humana.

O conhecimento das propriedades físico-químicas das substâncias também tem papel fundamental em relação ao seu comportamento no meio ambiente, permitindo extrapolar qual a distribuição ambiental e quais partes do ecossistema seriam provavelmente afetados. Estas informações preliminares ajudam a prever a mobilidade da substância no ambiente e a indicar qual sua provável distribuição entre o ar, água e solo. O coeficiente de partição e a lipossolubilidade, por exemplo, ajudariam a conhecer qual a extensão da absorção, distribuição e armazenamento na biota.

3.2. Estudos de toxicidade aguda

Toxicidade aguda é definida como os efeitos adversos que ocorrem dentro de um período curto após a administração de uma dose única ou doses múltiplas dentro de 24 horas. De modo geral, a dose única é utilizada para determinar a potência da substância em casos de ingestão ou envenenamento acidental e as doses múltiplas são usadas para avaliar os efeitos cumulativos. A via oral é indicada, mas outras vias de administração podem ser escolhidas, considerando-se a exposição humana.

Como já exposto anteriormente neste capítulo, os estudos de toxicidade aguda têm por objetivo caracterizar a relação dose/resposta que conduz ao cálculo da DL_{50} . Este parâmetro, que representa a probabilidade estatística de uma dose causar efeito letal em 50% dos animais de uma população, é útil para identificar a toxicidade relativa da substância. A CL_{50} (concentração letal média) é utilizada para testes de letalidade no caso de inalação ou para indivíduos no meio aquático.

Conforme ilustra a Figura 1, nos grupos que receberam baixas doses não se observam mortes. Nas doses intermediárias, parte do grupo morre e em altas doses, todos os animais do grupo morrem. Essas mortes podem ocorrer durante a exposição ou dentro do período estabelecido de observação após a exposição. A curva sigmóide obtida se aproxima mais da linearidade se a resposta for representada graficamente contra o logaritmo da dose. Essa curva se torna praticamente linear entre 16% e 84%, e assim pode-se obter o ponto médio, ou seja, a DL_{50} (Figura 2).

Os resultados obtidos a partir dos estudos de toxicidade aguda servem também para conhecer-se o

mecanismo de ação da substância, identificar possíveis órgãos ou sistemas sensíveis e determinar se os efeitos são reversíveis.

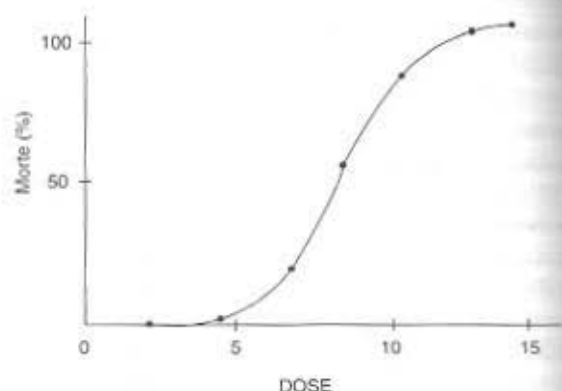


Figura 1. Dose resposta em teste de toxicidade.

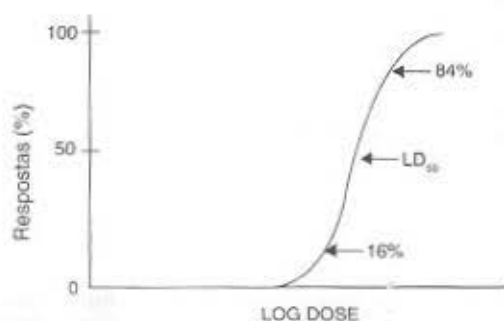


Figura 2. Log dose/resposta em teste de toxicidade.

É importante avaliar não apenas a quantidade de animais mortos, mas também o início, a natureza e a duração da intoxicação associada à morte.

Esses estudos devem incluir, além das observações clínicas, exames anátomo-patológicos, que auxiliam na caracterização de tecidos e órgãos-alvo.

As substâncias devem ser testadas em diferentes espécies/linhagens animais e em ambos os sexos, pois as diferenças de resposta indicam que o efeito tóxico não é universal e a extrapolação para o homem deve ser feita considerando-se essas diferenças.

Além disso, os resultados obtidos a partir dos estudos de toxicidade aguda são empregados para o delineamento dos estudos de toxicidade subcrônica, particularmente no que se refere à escolha de doses.

3.3. Estudos de toxicidade subcrônica

Os testes de toxicidade subcrônica são realizados para a obtenção de informações sobre a toxicidade

das substâncias químicas, após exposições repetidas. Esses estudos devem ter duração de pelo menos 21 dias, mas o tempo mais comum do teste é de 90 dias. É um estudo importante porque, às vezes, é o primeiro e o único teste com doses repetidas a ser realizado para determinadas substâncias químicas. Os principais objetivos dos testes de toxicidade subcrônica são os de estabelecer os níveis nos quais não se observam os efeitos tóxicos, identificar e caracterizar os órgãos afetados e a severidade após exposições repetidas. Também é importante examinar-se os efeitos após o período de tratamento e determinar se este efeito é devido ao acúmulo da substância ou não. Outro aspecto importante é o de estabelecer se os efeitos tóxicos são reversíveis, determinando-se assim se o período de observação pós-tratamento é necessário ou não. O teste subcrônica também pode determinar se um efeito particular, por exemplo, neurotoxicidade, necessita posteriormente de testes específicos.

A via de administração é geralmente a oral devendo as eventuais vias de exposição humana serem consideradas. O teste deve ser realizado em pelo menos duas espécies animais, sendo uma não-roedora, utilizando pelo menos três doses.

Os animais devem ser examinados pelo menos uma vez ao dia durante todo o experimento, com relação à manifestação de sinais de toxicidade. Os parâmetros mais comuns referem-se a modificações no consumo de ração, no peso, na cor e textura dos pelos, alterações circulatórias e respiratórias, anormalidades motoras e de comportamento e aumentos macroscópicos de massas de tecidos. Nesses ensaios, sempre deverão estar incluídos um grupo controle negativo, que será tratado da mesma maneira que o grupo teste, menos o agente em teste.

Ao término do experimento, os animais sobreviventes serão sacrificados e retirados os órgãos para avaliação anátomo-patológica. Avaliações hematológicas e bioquímicas no sangue (balanço, eletrolítico, proteína, uréia, creatinina, enzimas de função hepática) são realizadas ao término do experimento mas, podem também ser feitas antes do início e no meio do ensaio.

Exames de urina são também recomendados no início, meio e término do experimento.

Os estudos de toxicidade subcrônica servem não apenas para caracterizar a relação dose/resposta após administrações repetidas, mas também para fornecer dados para escolha de doses nos estudos de exposição crônica. Os testes de toxicidade subcrônicos geralmente não avaliam o potencial carcinogênico.

3.4. Estudos de toxicidade crônica

Embora o estudo da toxicidade subcrônica com dados histopatológicos e estudos toxicocinéticos

precisos possam fornecer valiosos subsídios sobre os efeitos tóxicos de determinadas substâncias químicas, existem várias limitações. Os testes subcrônicos, por exemplo, não são testes seguros para prever efeitos mutagênicos ou carcinogênicos e não têm por objetivo investigar os efeitos embriofetotóxicos.

Os estudos de toxicidade crônica são realizados para se determinar o efeito tóxico após exposição prolongada a doses cumulativas da substância em teste. Estes estudos permitem também observar o potencial carcinogênico da substância, desde que a dose escolhida seja correta.

Os estudos de toxicidade crônica seguem o protocolo dos estudos de toxicidade subcrônica, apenas diferindo quanto ao tempo de duração do teste, que deve ser superior a 3 meses. Em roedores, este tempo varia de 6 meses a 2 anos e em não roedores o tempo de tratamento é, em geral, de um ano. A escolha do tempo de tratamento depende do uso previsto da substância. Se o uso for por períodos curtos, 6 meses de tratamento podem ser suficientes. Se a substância for empregada por longo tempo, envolvendo contato crônico da população, o tempo de tratamento adequado seria o período de vida normal do animal usado para o teste.

Esses estudos são geralmente realizados em duas espécies animais (ratos e camundongos), por um período semelhante ao tempo de vida média destes animais (18 meses a 2 anos para camundongos e 2 a 2,5 anos para ratos). Normalmente são empregados 50 animais para cada dose e sexo, visando garantir um número adequado ao final do experimento (30 animais).

A escolha das doses é o ponto crítico dos testes de longa duração, para que não ocorra morte prematura devido ao tratamento.

Nos testes de toxicidade crônica os exames clínicos devem ser realizados cuidadosamente, duas vezes ao dia, evitando-se assim perdas por autofagia, após a morte dos animais. Dados como peso corpóreo, consumo de ração e sinais clínicos precisam ser anotados rigorosamente todas as semanas durante as 13 primeiras semanas do ensaio, a fim de se obter resultados coerentes com o início e a progressão dos efeitos tóxicos.

Parâmetros hematológicos como hematócrito, hemoglobina, contagem total e diferencial de leucócitos devem ser medidos no início do estudo e após 6 meses. Ao final do teste, os mesmos parâmetros devem ser avaliados em pelo menos 10 animais por grupo. Análise de urina e parâmetros bioquímicos de sangue também devem ser avaliados da mesma maneira que os parâmetros hematológicos.

Exames histopatológicos, à semelhança dos do teste de toxicidade subcrônica, também devem ser realizados.

3.5. Estudos de mutagênese e carcinogênese

Mutagênese refere-se à propriedade que as substâncias químicas apresentam de provocar modificações no material genético das células, de modo que estas sejam transmitidas às novas células durante a divisão. Dependendo da célula afetada, as mutações podem acarretar desde a inviabilidade de desenvolvimento da célula ovo, passando por morte do embrião ou feto até o desenvolvimento de anormalidades congênitas que podem ser transmitidas hereditariamente.

Vários testes *in vivo* e *in vitro* foram desenvolvidos para avaliar as propriedades mutagênicas das substâncias químicas. A principal finalidade da identificação destas propriedades reside na necessidade de se quantificar o perigo de lesão ao material genético e conseqüentemente a transmissão hereditária destas mutações.

Dos testes *in vitro*, um dos primeiros e mais empregados é o teste desenvolvido por Ames, em 1975. Nesse teste é possível avaliar-se mutações pontuais em cepas mutantes de *Salmonella typhimurium* que carecem de uma enzima, a fosforribosil ATP sintetase, necessária para a síntese de histidina. Como algumas substâncias químicas são mutagênicas apenas após biotransformação, este teste foi modificado, introduzindo-se no meio de reação uma suspensão de microsoma hepático de ratos.

Os testes *in vivo*, realizados em animais, incluem a observação de danos a cromossomos de células de medula óssea em metáfase, o aparecimento de micronúcleos em linfócitos de sangue periférico e o teste do dominante letal. Este último avalia a capacidade da substância em produzir alterações nos espermatozoides de ratos tratados e a manifestação destas alterações na prole, após acasalamento com fêmeas não tratadas.

Esses testes têm a capacidade de avaliar o potencial mutagênico das substâncias, mas os resultados obtidos são de difícil uso para a extrapolação ao homem.

Os testes de mutagenicidade são, na maioria das vezes, empregados para prever o desenvolvimento de câncer, pois uma das teorias de carcinogênese química indica o desenvolvimento de uma mutação como evento inicial deste processo.

Assim, os testes de mutagênese têm sido empregados como testes de triagem para prever o potencial carcinogênico das substâncias; entretanto, eles

apenas avaliam as substâncias que produzem câncer por mecanismos genotóxicos, isto é, que interagem diretamente com o material genético.

Existe um grande número de substâncias que produzem câncer por mecanismos não genotóxicos. Estas substâncias apresentam os testes de mutagênese negativos, não interagindo com o DNA. Alguns mecanismos de carcinogênese não genotóxica incluem citotoxicidade com regeneração, acompanhada de aumento na síntese de DNA, desequilíbrios hormonais, imunossupressores e promotores de expressão de oncogenes.

Desse modo, os testes de mutagênese não são suficientes para indicar o potencial carcinogênico de uma substância.

Testes de carcinogênese devem ser realizados, principalmente nos casos em que ocorra exposição humana a longo prazo.

Para os testes de carcinogênese a dose empregada é crucial, sendo indicado o uso da Maior Dose Tolerada, isto é, a dose que administrada aos animais durante o seu período médio de vida, não provoca morte dos mesmos e não produz uma diminuição de peso maior que 10%, quando comparado com animais controle. Embora, na maioria dos casos, estas doses sejam muito superiores àquelas relacionadas à exposição humana, elas são indicadas para garantir o aparecimento de tumores, se houver.

3.6. Estudos de desenvolvimento – reprodução e embriofetotoxicidade

A Toxicologia do Desenvolvimento estuda os efeitos adversos que ocorrem nos organismos em desenvolvimento, decorrentes da exposição a substâncias químicas antes da concepção, isto é, dos pais, durante o desenvolvimento perinatal ou pós-natal até a puberdade. A Toxicologia do Desenvolvimento engloba a embriofetotoxicidade e a Toxicologia da Reprodução. A embriofetotoxicidade estuda as alterações induzidas durante o desenvolvimento, entre a concepção e o nascimento, enquanto a Toxicologia da Reprodução se encarrega do estudo dos efeitos adversos que ocorrem nos sistemas reprodutores masculino e feminino resultantes da exposição a agentes químicos.

Os testes devem ser realizados de modo a avaliar a fertilidade e o desempenho para a reprodução, potencial teratogênico, toxicidade peri e pós-natal e efeitos sobre o sistema reprodutivo. Para cada um desses testes, diferentes condições de exposição são necessárias de modo a avaliar corretamente o parâmetro em estudo. Por exemplo, machos tratados com determinadas drogas são acasalados com fêmeas não-tratadas ou vice-versa, ou ambos os sexos são

tratados antes do acasalamento. Nos machos o ciclo inteiro da espermatogênese deve ser coberto. O crescimento e o desenvolvimento do embrião são extremamente importantes. Para testar efeitos teratogênicos, a substância em estudo deve ser administrada em animais testes que estejam prenhes (geralmente camundongos, ratos ou coelhos) em altas doses durante o período de organogênese. Para detectar os efeitos embriogênicos, a substância deve ser administrada durante a gestação em doses menores. Em ambos os casos, o conteúdo do útero é estudado. Outros efeitos no ciclo reprodutivo requerem estudos nas gerações posteriores.

3.7. Estudos de toxicocinética

Os estudos de toxicocinética dão informações sobre a absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e excreção da substância. Embora bastante complexos, estes estudos são recomendados, pois permitem avaliar diferenças de comportamento das substâncias em diferentes espécies animais e prever o seu comportamento no homem, uma vez conhecidas as diferenças de metabolismo entre essas espécies. Sabe-se hoje que muitas substâncias químicas exercem efeitos tóxicos através de seus produtos de biotransformação, que podem ser conhecidos pelos estudos de toxicocinética. A atividade de várias enzimas como oxidases de função mista, hidrolases, glutatona-S-transferase e glicuronil-transferases varia entre espécies animais. As concentrações tissulares de substâncias detoxificantes como a glutatona têm efeitos importantes na toxicidade e essas substâncias também variam entre espécies. Existem diferentes tipos de receptores hormonais, outras moléculas regulatórias e concentrações tissulares de receptores que são diferentes quando comparados com as espécies animais e o ser humano. Outra diferença é que as espécies animais menores, como camundongos, ratos e hamsters, geralmente metabolizam as substâncias químicas tóxicas mais rapidamente que as espécies maiores como o cão, macacos e o homem. A dose é importante, principalmente quando é alta e administrada cronicamente. Sob estas condições, os mecanismos de proteção e as reações enzimáticas podem estar diminuídos ou inativados, enquanto que o metabolismo de catálise pode estar aumentado. Várias substâncias interferem na atividade de enzimas de biotransformação, quer de fase I quer de fase II, tanto inibindo como aumentando suas atividades com conseqüente variação no metabolismo da própria substância ou de substância administradas concomitantemente.

Na extrapolação de dados de animais para o homem, diferenças e similaridades no metabolismo de

uma substância química devem ser consideradas na avaliação de risco.

Atualmente, o conhecimento das diferenças existentes entre as vias metabólicas de diferentes espécies animais e a do homem, tem servido de base para a previsão da toxicidade em humanos, baseado nos estudos de toxicocinética em animais.

3.8. Estudos de efeitos locais sobre a pele e os olhos

Dependendo da exposição humana prevista, a avaliação dos efeitos diretos da substância sobre olhos e pele deve ser realizada, por exemplo, no caso de cosméticos ou de exposições acidentais a estas substâncias.

O animal de escolha para este teste é o coelho (para pele e olhos) e ocasionalmente a cobaia (para pele). Estas espécies tendem a ser mais sensíveis aos agentes químicos e, assim, exagerando nos riscos podem colaborar com a maior margem de segurança.

Os parâmetros avaliados referem-se à irritação que a substância provoca sobre a pele, intacta ou não, e sobre os olhos. Draize, em 1944, propôs o teste que leva o seu nome e é, ainda hoje, empregado para avaliar a irritação causada por substâncias químicas sobre a pele e os olhos. Para a pele, os parâmetros avaliados são eritema, escara, edema e corrosão. Para os olhos, observam-se alterações da conjuntiva, córnea, íris e cristalino. Existem 3 tipos de testes de irritação:

- irritação local ou aguda (resposta reversível e local) resultante da resposta de uma aplicação única ou exposição a um agente tóxico;
- em casos especiais, irritação cumulativa (resposta dérmica de exposição repetida à substância);
- irritação induzida fotoquimicamente (uma irritação primária resultante de luz induzindo modificações moleculares na pele exposta).

A irritação não reversível é a que persiste por mais de 14 dias após a exposição. O teste de irritação primária tem o objetivo de avaliar o potencial de risco de uma única dose simples de uma substância química de causar uma lesão reversível ou permanente.

3.9. Estudos de sensibilização cutânea

Informações sobre a capacidade de uma substância em induzir reações de sensibilização cutânea são necessárias quando houver possibilidade de contatos repetidos da substância com a pele. Esses testes são geralmente realizados em coelhos ou em cobaias, submetidos a tratamento com doses repetidas da substância, com ou sem adjuvantes, por um período de uma a duas semanas.

Após duas ou três semanas da última exposição, os animais são submetidos a uma dose não irritante da substância e o aparecimento de eritema é monitorizado. De maneira geral, os testes de sensibilização da pele podem ser classificados em dois tipos:

- a. teste envolvendo o uso concomitante de Adjuvante Completo de Freund (ACF), um imunopotenciador ou facilitador de sensibilização. Um dos testes mais importantes é o teste de maximização de Magnusson e Kligmann, que combina o ACF e laurel sulfato de sódio em aplicações tópicas oclusivas e injeções intradérmicas da substância teste durante o período de sensibilização;
- b. teste sem a utilização do adjuvante empregado para avaliação da intensidade da resposta após teste de adjuvante.

Deve-se ter cuidado na avaliação e interpretação dos resultados de sensibilização cutânea, para minimizar os erros quando da extrapolação dos dados a humanos, pois às vezes um resultado positivo pode ser devido a presença de traços de impureza.

3.10. Estudos de ecotoxicidade

Toxicologia ambiental e ecotoxicologia são termos usados para descrever o estudo dos efeitos adversos em organismos vivos causados pelas substâncias químicas quando liberadas no meio ambiente. Na verdade, existe uma distinção entre esses dois termos e o termo ecotoxicidade é utilizado apenas para o estudo dos efeitos tóxicos no ecossistema e seus componentes.

No meio ambiente um grande número de substâncias potencialmente tóxicas está presente, sendo que muitas delas em concentrações que isoladamente não causam danos, porém a sua interação com outros agentes químicos pode resultar em dano.

As condições climáticas também afetam profundamente a natureza e os efeitos da exposição a substâncias potencialmente tóxicas. Assim, uma avaliação de dano realizada em um determinado local pode não ser aplicável em outro, onde as condições climáticas sejam muito diferentes. Podemos citar o caso da produção do *smog* fotoquímico, fenômeno em que os hidrocarbonetos e óxidos de nitrogênio, sob a influência da luz ultravioleta irradiada pelo sol, e na presença de oxigênio, interagem formando nitratos de peroxiacila que são muito mais tóxicos que os seus precursores. Outros exemplos podem ser citados, como o aumento da temperatura e as enchentes. O aumento da temperatura devido à luz solar excessiva leva ao aumento de vaporização dos agentes químicos na atmosfera e estes, sendo dispersados

através da atmosfera, possibilitam a absorção por via respiratória pela inalação. Outro problema causado pelo aumento da temperatura é a diminuição da excreção renal em mamíferos, causando retenção de substâncias potencialmente tóxicas devido ao armazenamento. As enchentes facilitam a liberação das substâncias ligadas aos colóides no solo, bem como a disseminação das substâncias potencialmente tóxicas de áreas contaminadas para terras e poços de água circunvizinhos. Nessas situações, a água potável pode sofrer contaminação.

Assim, sendo impossível prever exatamente o que irá acontecer, torna-se necessária a monitoração das substâncias químicas quando em contato com o meio ambiente. A monitoração química, ou seja, a análise química de amostras ambientais realizadas de acordo com métodos previamente estabelecidos na avaliação de risco permite verificar a distribuição do agente químico fornecendo informações relativas a qualquer transformação desses agentes em produtos de maior ou menor toxicidade, podendo também fornecer informações prévias da localização e do acúmulo de substâncias potencialmente nocivas ou de seus derivados.

O planejamento da amostragem, a escolha de métodos de extração e análise apropriados são alguns dos problemas a serem enfrentados na monitoração ambiental. A seleção dos agentes químicos a serem monitorados deve levar em consideração os produtos de degradação e outras substâncias que possam aumentar ou reduzir a sua toxicidade. Os métodos de extração devem ser avaliados quanto à sua eficácia e relevância relativa às possíveis vias de absorção; algumas vezes os métodos de extração podem confirmar a presença de substâncias químicas sob forma biologicamente não disponível.

Os estudos de ecotoxicologia incluem também a monitoração biológica, que consiste em avaliar os organismos expostos visando detectar efeitos adversos que possam indicar a exposição em níveis tóxicos de substâncias no ambiente, ou avaliar as substâncias químicas com relação aos efeitos produzidos por meio da monitoração de indicadores de deficiências enzimáticas ou genéticas.

Existem vários exemplos clássicos de monitoração biológica em ecotoxicologia: um deles é o da observação de populações de pássaros predadores que levou a descoberta da biomagnificação, na cadeia alimentar, de hidrocarbonetos organoclorados, tais como DDT e seus efeitos no comportamento de pássaros, na espessura da casca de ovos e dos efeitos negativos na sua reprodução. A morte de abelhas produtoras de mel, relatada pelos apicultores, pode ser um aviso sobre o uso excessivo de praguicidas,

Outro exemplo é o do uso de líquens para monitorar a poluição por dióxido de enxofre: espécies diferentes apresentam diferentes susceptibilidades a dióxido de enxofre e sua distribuição ambiental reflete a poluição por este gás.

Existe uma lista de fatores a ser considerada ao se avaliar o risco ambiental de uma dada substância química: químicos (possíveis estados de oxidação, interações com outros materiais e impurezas, vias e produtos de degradação e biodisponibilidade, forma física), potencial de biodegradação (demanda biológica e química de oxigênio, variação de temperatura, disponibilidade de oxigênio e biodegradação de produtos de interação), testes de toxicidade aguda (microorganismos, plantas superiores, invertebrados, peixes, pássaros e mamíferos) e toxicidade crônica (espécies de peixes, cadeia alimentar de invertebrados e mamíferos mais significativos), desaparecimento da atmosfera, águas de rios, lagos, solo, bioacumulação em microorganismos, plantas superiores, invertebrados, peixes, pássaros, mamíferos e humanos, eutroficação, ou seja, excesso de nutrientes em águas naturais (ensaios laboratoriais da resposta em algas e outras plantas aquáticas), solos, lodo e sedimentos (acumulação e liberação de outros materiais por reações de troca ou pela modificação do meio) e efeitos físicos (radiações).

Existe uma lista de fatores a ser considerada ao se avaliar o risco ambiental de uma dada substância química:

1. químicos (possíveis estados de oxidação, interações com outros materiais e impurezas, vias e produtos de degradação e biodisponibilidade, forma física);
2. potencial de biodegradação (demanda biológica e química de oxigênio, variação de temperatura, disponibilidade de oxigênio e biodegradação de produtos de interação);
3. testes de toxicidade aguda (microorganismos, plantas superiores, invertebrados, peixes, pássaros e mamíferos);
4. toxicidade crônica (espécies de peixes, cadeia alimentar de invertebrados e mamíferos mais significativos);
5. desaparecimento da atmosfera, águas de rios, lagos, solo;
6. bioacumulação em microorganismos, plantas superiores, invertebrados, peixes, pássaros, mamíferos e humanos;
7. eutroficação, ou seja, excesso de nutrientes em águas naturais (ensaios laboratoriais da resposta em algas e outras plantas aquáticas);

8. solos, lodo e sedimentos (acumulação e liberação de outros materiais por reações de troca ou pela modificação do meio); e
9. efeitos físicos (radiações).

Um aspecto desta lista que merece destaque é o problema do potencial de bioacumulação que ocorre quando uma substância é potencialmente tóxica e aparentemente persistente no ambiente, como, por exemplo, as substâncias lipossolúveis. Estas substâncias podem entrar na cadeia alimentar e causar dano à saúde de indivíduos que vivem distantes da fonte de emissão. Um exemplo típico é o metilmercúrio ou os compostos organoclorados que atingem populações humanas através da cadeia alimentar em peixes.

A avaliação de danos e riscos ambientais exige constante atualização de conhecimentos e não é algo que possa ser feito simplesmente por meio de medidas legislativas. No entanto, algumas generalizações podem ser feitas.

Em primeiro lugar, deve-se fazer uma estimativa dos níveis nos quais qualquer substância potencialmente tóxica estará presente no ambiente, disponível para ser absorvida por organismos vivos, inclusive o homem. Isto é uma estimativa da exposição provável. Em segundo lugar, deve-se estimar os níveis possíveis de dano aos organismos em risco, isto é, uma estimativa da relação dose-efeito ou dose-resposta sob condições previstas de exposição. Uma comparação destes dois tipos de dados indicará a possível margem de segurança se o agente químico considerado entrar no ambiente e seguir os padrões de uso, ou descarte da estimativa inicial. Somente quando a margem de segurança for bastante grande justifica-se o uso e o descarte de agentes químicos no ambiente.

Todas essas monitorações são importantes na avaliação do impacto ambiental que serve para identificar qual a possibilidade do dano e minimizá-lo.

A finalidade dos testes toxicológicos é, portanto, fornecer dados que possam ser utilizados para a avaliação do risco do uso da substância para o homem, desde que sejam definidos a substância química, os indivíduos expostos e as condições de exposição. A situação ideal seria aquela em que as condições de experimentação fossem idênticas às condições humanas.

A extrapolação dos dados animais para o homem e o estabelecimento de fatores de segurança para assegurar o mínimo de risco são de grande importância.

O fator de segurança varia de substância para substância, dependendo da natureza do efeito tóxico, do tipo e do tamanho da população exposta e da quantidade e qualidade das informações toxicológicas existentes.

Fatores de 1 a 5.000 podem ser empregados. Normalmente o limite de segurança para o homem é estabelecido a partir da dose sem efeito observável dividida pelo fator de segurança escolhido em função das informações acima. Por exemplo, para uma substância que produza efeito tóxico muito grave, que possua poucas informações toxicológicas e que possa contaminar grandes populações, um fator de 1.000 deve ser indicado.

4. BIBLIOGRAFIA

- DRAIZE, J.H.; WOODARD, G.; CALVERY, H.O. Method for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.82, p.37-90, 1944.
- HAYES, A.W. *Principles and methods in toxicology*. New York: Taylor & Francis, 2007, 2304p.
- IPCS *Glossary of Exposure Assessment-Related Terms: A compilation*, 2001.
- KLASSEN C, CASARETT & DOULL'S *Toxicology - The Basic Science of Poisons*. 6.ed., New York: McGraw-Hill, 2001.
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. PROGRAMA Internacional de Segurança Química. *Segurança Química: fundamentos de toxicologia aplicada e características dos riscos causados por agentes químicos*. Tradução de Elizabeth de Souza Nascimento. São Paulo, Fundacentro, 1994, 97p.
- SOMANI, S.M.; CAVENDER, F.L. *Environmental Toxicology - Principles and Policies*. Springfield, 1981.
- WHO. *Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals*. Part I. EHC 6, 1978.

1.6.

Avaliação do Risco

*Cristiana Leslie Corrêa, Herling Gregório Aguilar Alonzo e
Rosa Maria de Sá Trevisan*

SUMÁRIO

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1. Introdução | 4. Avaliação da exposição |
| 2. Identificação do perigo | 5. Caracterização e manejo do risco |
| 3. Caracterização do perigo | 6. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

Na Toxicologia, conceitua-se como **perigo** a capacidade de uma substância causar um efeito adverso e como **risco** a probabilidade de um evento nocivo ocorrer, devido à exposição a um agente químico e/ou biológico.

A **avaliação do risco** é um processo sistemático através do qual o perigo, a exposição e o risco são identificados e quantificados (Figura 1). Também é definida como a caracterização sistemática e científica dos efeitos adversos resultantes da exposição humana aos agentes químicos. Baseado nos resultados dessa avaliação e levando em consideração outros fatores, tal como os benefícios para a sociedade, um processo de tomada de decisão deve ser estabelecido no sentido de reduzir ao mínimo o risco que determinada substância química possa exercer para a saúde do homem. Avaliação de risco não é uma fórmula ou número, mas sim um delineamento analítico, que define o tipo de dados e a metodologia que são empregados para se avaliar o risco, onde também devem ser detalhadas as incertezas e os problemas associados com determinada avaliação.

Desta maneira, a avaliação do risco depende tanto do potencial do agente químico para causar danos (toxicidade), quanto da intensidade da exposição.

Dentre os primeiros esforços em promover limites de exposições seguras, por volta de 1940-1950, a *American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)* estabeleceu alguns níveis de exposição toleráveis para trabalhadores no ambiente ocupacional. Em seguida, Lehman e Fitzhugh (1954), toxicologistas da Agência Americana que regulamenta os alimentos e os medicamentos (*Food and Drug Administration - FDA*), publicaram um artigo que definia as bases do que hoje é conhecido como "Ingestão Diária Aceitá-

vel" (IDA), ou seja, a quantidade de um agente químico (aditivo e/ou praguicida) presente no alimento que pode ser ingerido através da dieta, diariamente, durante toda a vida do indivíduo, sem provocar risco de intoxicação ou aparecimento de efeitos nocivos. Em 1958, uma cláusula denominada *Delaney Clause* foi incluída na Lei Norte Americana, proibindo a adição de qualquer substância aos alimentos que possam causar câncer em animais e/ou no homem.

Somente na década de 1970, com a evolução do conceito da *Avaliação do Risco* é que esta surgiu como uma atividade organizada e desenvolvida pelas Agências Governamentais Federais Norte Americanas.

Durante muitos anos, os termos e os métodos utilizados na avaliação do risco para o homem não eram uniformes. Em 1983, a Academia Nacional de Ciências (*National Academy of Sciences - NAS*) dos EUA publicou um manual intitulado *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, que passou a ser a base para todo processo de avaliação do risco, no qual se destacam algumas definições:

Perigo	Capacidade da substância em causar um efeito adverso.
Risco	Probabilidade de ocorrência de perigo sob condições específicas de exposição.
Avaliação do risco	Processo pelo qual o perigo, a exposição e o risco são determinados. Processo pelo qual são avaliadas as opções políticas e selecionada a medida regulatória mais apropriada com base nos resultados da avaliação do risco e nos interesses sociais, econômicos e políticos.
Manejo do risco	



Figura 1. Descrição das quatro etapas principais no processo de avaliação do risco. (Fonte: Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004)

Dessa forma, os principais objetivos da Avaliação do Risco incluem: a análise da relação entre o risco e o benefício; o estabelecimento de alvos e de níveis de segurança; e o auxílio na definição das atividades prioritárias dos programas de vigilância e de controle empreendidos por agências regulatórias, indústrias, organizações ambientais e de consumidores.

2. IDENTIFICAÇÃO DO PERIGO

Na fase da identificação do perigo, investiga-se se o agente químico pesquisado apresenta capacidade de causar um efeito adverso e estabelece-se a natureza dos efeitos presentes numa população ou num ecossistema.

Nessa etapa, são utilizadas-se principalmente dados provenientes de estudos em animais de experimentação e/ou de estudos clínicos ou estudos epidemiológicos em populações expostas.

Nas experimentações realizadas com animais (toxicidade aguda, subaguda, crônica, carcinogenicida-

de, toxicidade na reprodução e no desenvolvimento e neurotoxicidade, entre outros), a abordagem tradicional determina o limiar de toxicidade (*threshold*) pelo estabelecimento do nível de dose, no qual não são observados efeitos adversos – NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*) e da menor dose na qual são observados efeitos adversos – LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). A determinação desta dose limiar é ditada pela seleção de doses do estudo de toxicidade. Uma alternativa a esta abordagem chama-se *Benchmark Dose* (BMD), que envolve a aplicação de um modelo matemático nos dados de dose-resposta para um determinado *endpoint*, permitindo ao modelo estimar um limiar de dose correspondente à resposta *Benchmark* (BMR) e posteriormente estabelecer uma dose efetiva (ED – *effective dose*). Exceção a estas determinações ocorre nos estudos de toxicidade aguda onde se objetiva identificar a DL50, ou seja, dose letal em 50% dos animais. A descrição completa da importância e da forma de realização dos experimentos com animais está presente no capítulo "Avaliação da Toxicidade" deste livro.

Tabela 1. Descrição de vantagens e desvantagens da utilização de estudos epidemiológicos, clínicos e toxicológicos em animais de experimentação para a identificação do perigo.

Tipo de estudo	Vantagens	Desvantagens
Epidemiológicos	- condições reais de exposição. - ocorrência de efeitos através da associação com diversas outras substâncias químicas. - efeitos mensurados na espécie de interesse. - ampla abrangência da susceptibilidade humana frequentemente expressada.	- tempo e investimento. <i>post facto</i>, ou seja, não promove proteção à saúde pública. - difficuldade em definir a exposição, problemas com confiabilidade de exposição. - o risco deve ser aumentado para poder ser detectado. - efeitos mensurados não fornecem detalhamento (morbidade, mortalidade). - vies de seleção, de informação e variável de confundimento.
Clínicos	- bem definido, condições de exposição controladas. - respostas medidas em seres humanos. - capacidade de estudar subpopulações (p.ex., asmáticos). - capacidade de mensurar efeitos relativamente raros.	- custoso. - exposições em curto-prazo e em concentrações relativamente baixas. - limitado a grupos relativamente pequenos (geralmente < 50 indivíduos). - limitado a efeitos reversíveis, leves e em curto-tempo. - usualmente grupos mais susceptíveis não são apropriados para o estudo.
Animais de experimentação	- condições de exposição facilmente manipuladas. - capacidade de mensurar muitos tipos de resposta. - capacidade de avaliar inúmeras características do hospedeiro (p.ex., gênero, idade, genética) e outros modificadores (p.ex., dieta) da resposta. - capacidade de avaliar mecanismos.	- incertezas na relevância da resposta animal para exposição humana. - controle de alojamento, dieta etc., de relevância questionável para seres humanos. - concentrações e tempo de exposição são frequentemente diferentes dos animais para os seres humanos.

Outros fatores são levados em consideração na avaliação da relevância dos dados de toxicidade de um agente químico, são eles: a qualidade dos dados, o tipo de estudo, a via e a duração da exposição, as doses utilizadas e a reprodutibilidade do estudo. Para atender a estes requisitos os estudos devem seguir protocolos (*guidelines*) publicados por entidades internacionalmente reconhecidas, tais como a Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OECD – *Organisation for Economic Co-operation and Development*) e/ou a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA – *Environmental Protection Agency*). Ressalta-se que, necessariamente, esses estudos devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais (BPL).

Além disso, os dados obtidos de estudos celulares e bioquímicos podem ajudar a prever possíveis respostas para o homem. A toxicidade também pode ser predita, baseando-se na similaridade da estrutura química de uma substância com outra, cuja toxicidade já é conhecida.

3. CARACTERIZAÇÃO DO PERIGO

A base fundamental da relação quantitativa entre a exposição a um agente e a incidência de uma resposta adversa é chamada de caracterização do perigo ou avaliação dose-resposta. Seu objetivo é *quantificar* o perigo, previamente descrito na etapa anterior como *Identificação do Perigo* e embasar a escolha dos *endpoints* de relevância e dos níveis de dose, onde não são observados efeitos adversos (NOAEL) que, por sua vez, deverão ser utilizados no processo de caracterização do risco à saúde humana da população alvo.

Nesta etapa, quando os dados da exposição do homem a um agente tóxico não são suficientes para prever uma resposta, é necessário utilizar dados obtidos em ensaios com animais para estabelecer a relação dose-resposta. Dois tipos de extrapolação são necessários: quantitativa, que envolve a extrapolação das altas doses utilizadas nos experimentos para aquelas presentes na exposição ambiental (geralmente, baixas doses), e a qualitativa, que envolve a extrapolação dos resultados em animais para o homem.

Desta forma, propõe-se utilizar fatores de incerteza e/ou de variabilidade, quando se necessita: realizar extrapolação inter-espécie; considerar a variação intra-espécie; empregar valor de LOAEL ao invés de NOAEL; utilizar dados de estudo subcrônico ao invés de crônico, quando se considera exposição a longo prazo; e considerar se o banco de dados está incompleto. A Tabela 2 apresenta uma breve descrição dos fatores de incerteza típicos utilizados por algumas agências governamentais ou institutos.

Tabela 2. Descrição dos principais fatores de incerteza e/ou variabilidade aplicados para a obtenção de doses seguras.

Fator de incerteza	Agência		
	IPCS ¹	ATSDR ²	EPA ³
Interespécie	10 (2,4 ⁴ x 4,0 ⁵)	10	10
Intra-espécie	10 (3,16 ⁴ x 3,16 ⁵)	10	10
LOAEL para NOAEL	–	10	≤ 10
Subcrônico para crônico	–	NA ⁶	≤ 10
Banco de dados incompleto	1-100	NA ⁶	≤ 10

¹ IPCS – *International Programme on Chemical Safety*.

² ATSDR – *Agency for Toxic Substance and Disease Registry*/ Estados Unidos;

³ EPA – *Environmental Protection Agency*/ Estados Unidos;

⁴ Variabilidade dinâmica;

⁵ Variabilidade cinética;

⁶ Não aplicado.

O aumento no conhecimento da sensibilidade interespécie e intra-espécie, dos mecanismos e modos de ação e da avaliação crítica e detalhada do banco de dados favorecem o uso de dados de toxicidade em animais, resultando numa avaliação do risco de maior confiabilidade. A escolha dos fatores de incerteza e/ou variabilidade requer julgamento científico que deve ser feito numa abordagem caso a caso.

Na escolha dos *endpoints* (efeitos críticos de relevância), a abordagem através do peso da evidência envolve avaliação e consideração de todos os dados e informações biológicas e estatisticamente relevantes, disponíveis para uma determinada substância química, auxiliando no fornecimento de um cenário geral dos efeitos da substância química e da sua relação dose-resposta. Por esta razão, estudos individuais são vistos no contexto de outras informações sobre o agente químico e não isoladamente. Novamente, o julgamento científico baseado na ciência e na razão deve ser usado na implementação da abordagem pelo peso da evidência, para selecionar corretamente os *endpoints* de toxicidade.

Os efeitos não-carcinogênicos apresentam limiares de dose abaixo dos quais o efeito não ocorre. A menor dose que não apresenta efeito em estudos com animais ou com homens é dividida pelos fatores de incerteza para fornecer uma margem de segurança. Não se considera a existência de um limiar para os efeitos carcinogênicos e, por este motivo, o risco

de exposição a uma substância com potencial carcinogênico em baixas doses pode ser calculado por modelos matemáticos como uma probabilidade de ocorrência (ex: 1 caso em 1.000.000).

A caracterização do perigo para substâncias que apresentam limiar de resposta envolve o cálculo de Doses de Referência (RfD – *Reference Dose*), que são conhecidas como doses às quais a população pode estar exposta diariamente sem apresentar risco de aparecimento de efeitos nocivos à saúde durante toda a vida. Um conceito semelhante é utilizado para calcular os níveis de exposição crônica permissíveis para o homem a resíduos de praguicidas e aditivos alimentares. Esse conceito é conhecido como Ingestão Diária Aceitável (IDA) e baseia-se nos efeitos não-carcinogênicos de agentes químicos.

Para determinar os valores das doses de referência e da IDA, o nível no qual não são observados efeitos adversos (NOAEL) é dividido por fatores de segurança ou incerteza para fornecer uma margem de segurança permissível para a exposição humana.

Além da Ingestão Diária Aceitável e da Dose de Referência, outros níveis permissíveis de exposição utilizados são estabelecidos de maneira semelhante, tais como: o nível de risco mínimo (MRL – *Minimal Risk Level*), adotado pela Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (ATSDR); os valores limites (TLVs – *Threshold Limit Values*); os limites permissíveis de exposição (PELs – *Permissible Exposure Levels*), utilizados pelo Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH), dos EUA, para representar a dose que não produzirá efeitos ad-

versos à saúde do trabalhador após exposições diárias e repetidas no local de trabalho; e a margem de exposição (MOE – *Margin of exposure*) e/ou nível de exposição aceitável do trabalhador (AOEL – *Acceptable Operator Exposure Levels*), que é a medida do risco a que os trabalhadores estão expostos, através da determinação da proximidade desta exposição ocupacional (dérmica ou inalatória) ao NOAEL.

Ressalta-se que a caracterização do perigo deve ser considerada juntamente com os potenciais cenários de exposição para um determinado agente químico.

4. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

O objetivo da avaliação da exposição é a mensuração da intensidade, da frequência e da duração da exposição humana a um agente presente no meio ambiente, ou a estimativa de exposições hipotéticas que podem surgir pelo uso de determinadas substâncias químicas. Na sua forma mais complexa, ela descreve: a magnitude, a duração e a via de exposição, o tamanho, a natureza e a classe da população exposta, e as incertezas deste processo.

O conceito de exposição a uma substância química pode ser abordado sob dois aspectos: o primeiro, como contato de uma substância química com as barreiras externas do indivíduo, representadas pela pele, pelo trato digestivo e pelo trato respiratório; e o segundo, como a estimativa qualitativa e quantitativa deste contato. Além disso, são estimadas as proporções da substância química que atravessam essas barreiras externas, predizendo assim a dose interna (Figura 2).

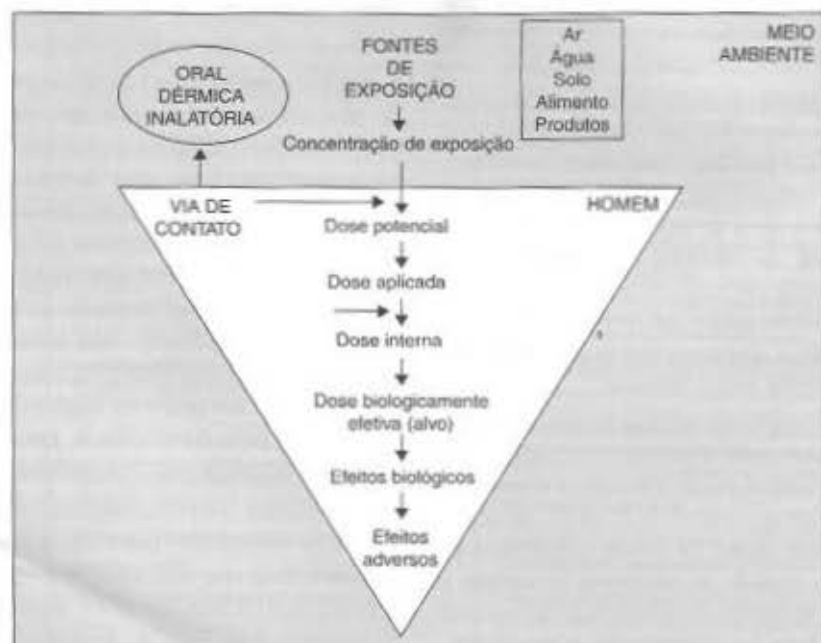


Figura 2. Conceitos importantes aplicados no processo de avaliação da exposição. (Fonte: Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999.)

Na maioria das vezes, a substância química está no ar, na água, no solo ou em um produto ou outro meio carreador. A concentração de substância química no ponto de contato corresponde à concentração de exposição. A exposição que ocorre durante um período de tempo pode ser representada por uma relação na qual a concentração de exposição é tempo-dependente.

A etapa da avaliação da exposição inclui três fases: 1) caracterização da fonte de exposição; 2) identificação dos meios de exposição (água, solo, ar, contato direto ou por alimentos) e das vias de exposição (dérmica, inalatória ou oral); e 3) quantificação da exposição.

As principais variáveis estudadas na avaliação da exposição são: populações expostas (público em geral ou grupos selecionados); tipos de substâncias (produtos farmacêuticos, substâncias químicas industriais ou poluentes ambientais); substâncias únicas ou misturas; duração da exposição (curta, longa ou esporádica); meios de exposição e vias de exposição.

O avaliador da exposição deverá primeiramente identificar o meio de contato e as populações potencialmente expostas. Alguns grupos populacionais podem estar sob maior risco, devido a níveis mais altos de exposição ou por possuírem maior susceptibilidade (crianças, idosos, gestantes, portadores de doenças crônicas, entre outros).

A concentração ou a dose potencial de contato pode ser quantificada por meio de medidas diretas ou indiretas. As mais importantes são:

- **Medição direta da dose potencial de contato** (barreira externa do organismo), realizada enquanto ocorre a exposição, mensurando e, posteriormente, integrando esta dose com o tempo de exposição. Pode ser realizada por técnicas de monitoramento individual.
- **Medição da concentração do agente químico no meio, onde ocorre o contato** (exposição), realizada por mensurações ambientais em função do tempo de exposição. Essas mensurações se dão nos cenários de exposição e são conhecidas como medidas indiretas da exposição.
- **Estimativa de dose potencial**, determinada pelos indicadores internos (biomarcadores de efeito e dose interna) após a exposição ter ocorrido. Essa medida indireta pode ser obtida através de estudos de biomonitoramento.

Essas três formas de quantificação da exposição ou da dose potencial são independentes, uma vez que são baseadas em dados ou estudos distintos. É importante ressaltar que todas essas formas têm limitações, todavia a credibilidade da avaliação de exposição e de risco, pode ser melhorada pela utilização concomitante de uma delas.

Dados qualitativos obtidos por meio de questionários e de modelos de dispersão também são frequentemente utilizados. A avaliação da exposição pode requerer a determinação das emissões, dos meios, das vias de movimentação e da biodegradação da substância, de forma a estimar a concentração à qual podem estar expostos a população humana e/ou os compartimentos ambientais, como água, solo e ar.

Dependendo do propósito da avaliação, a estimativa da exposição pode resultar em uma frequência ou, então, em dados numéricos, que representem a intensidade, a taxa e a duração da exposição. A dose de contato obtida ou calculada é expressa geralmente em mg/kg de peso corpóreo/dia, para facilitar a comparação com os dados obtidos na caracterização do perigo.

A avaliação da exposição é uma etapa fundamental do processo de avaliação do risco, uma vez que, se não houver exposição, até mesmo uma substância altamente tóxica não representa uma ameaça.

5. CARACTERIZAÇÃO E MANEJO DO RISCO

A caracterização do risco é a etapa final desta avaliação e envolve a predição da frequência e da severidade dos efeitos adversos numa população exposta. A caracterização do risco integra os dados obtidos com identificação do perigo, caracterização do perigo e da exposição, gerando evidências sobre o risco da exposição a um agente químico, sob determinadas condições, para a tomada de decisões futuras.

A Tabela 3 apresenta um esquema simplificado de interpretação do processo de caracterização do risco. Ela revela que o risco elevado está diretamente associado com uma probabilidade maior de ocorrência de efeitos adversos.

Tabela 3. Interpretação simplificada do processo de caracterização do risco.

Toxicidade	Exposição	Risco
Alta	Alta	Muito alto
Alta	Média	Alto
Alta	Baixa	Alto / Médio
Alta	Muito baixa	Médio / Baixo
Média	Alta	Alto / Médio
Média	Média	Médio
Média	Baixa	Baixo / Médio
Baixa	Alta	Baixo / Médio
Baixa	Média	Baixo
Baixa	Baixa	Sem importância

Fonte: Adaptado de TORDOIR, MARONI, 1994.

De acordo com a severidade dos efeitos adversos e de sua probabilidade de ocorrência, verifica-se se o risco estimado é negligenciável, tolerável ou intolerável. Além da avaliação com base científica, a interpretação do risco também é vinculada à percepção pessoal. Alguns exemplos das diferentes percepções em relação ao risco estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Fatores que podem influenciar a percepção ao risco.

Riscos tolerados	Riscos não tolerados
Voluntariamente assumido	Imposto por outros
Alto benefício pessoal percebido	Não percebido nenhum benefício pessoal
Concordância dos cientistas	Discordância dos cientistas
Não catastrófico	Catastrófico
Origem natural	Origem industrial
Perigo não perceptível	Perigo altamente perceptível
Evento comum	Evento raro
Distribuído igualmente (equidade)	Distribuição desigual

Portanto, a caracterização do risco representa um importante elo entre os dados científicos obtidos nos

diferentes estudos e as decisões governamentais e de ordem política quanto à regulamentação, ao gerenciamento e à comunicação do risco.

Durante o processo de registro de comercialização de substâncias químicas, podem ser solicitadas informações adicionais para refinar a avaliação do risco, que subsidiem decisões quanto às medidas mitigadoras. Os processos de avaliação de risco e do manejo do risco estão intimamente relacionados e visam o emprego de técnicas de controle adequadas e o estabelecimento de níveis de risco aceitáveis (Figura 3).

No processo de manejo do risco, outros aspectos envolvidos são avaliados, tais como: a importância social do risco; qual será o risco mínimo ou aceitável; necessidade de se buscar alternativas para redução do risco; austeridade da redução do risco e das medidas mitigadoras; estudo dos fatores econômicos envolvidos; prioridades de preocupações e ações; necessidade de ferramentas legais e, por fim, a análise da percepção do risco (avaliar, decidir e implementar).

O processo de avaliação do risco vem sendo empregado internacionalmente, seguindo as diretrizes da segurança química, com o propósito de prevenir os danos à saúde e ao meio ambiente, proporcionados pelo contato, pelo uso e/ou pelo manuseio de substâncias químicas.



Figura 3. Integração dos dados de caracterização e manejo do risco.

6. BIBLIOGRAFIA

BARNES, DOURSON, M. Reference Dose (RfD): Description and Use in Health Risk Assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 8, p.471-486, 1988.

BENFORD, D. *Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health*. Brussels, Belgium: International Life Sciences Institute, 2001.

- DAUGHERTY, J.E. *Assessment of chemical exposures: calculation methods for environmental professionals*. Boca Raton: Lewis, 1998. 439p.
- FAUSTMAN, E.H., OMENN, G.S. Risk assessment. In: KLAASSEN, C.D. ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons*. 5.ed. New York: Int. Ed. McGraw-Hill, 1996. cap.4, p.5-88.
- GRAHAM, J.D. Historical perspective on risk assessment in the federal government. *Toxicology*, v.102, p.29-52, 1995.
- HAYES, A.W. ed. *Principles and methods of toxicology*. 4.ed. Philadelphia: Taylor and Francis, p.47-49, 2001.
- INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Clinical Chemistry Division. Commission on Toxicology. *Glossary for Chemists of Terms used in Toxicology (IUPAC Recommendations 1993)* [Online]. Disponível em: <http://sis.nlm.nih.gov/main.htm>.
- LLOYD, P.J. Exposure analysis: reflections on its growth and aspirations for its future. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, v.9, n.4., p.273-281, 1999.
- National Academy of Science (NAS): *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, National Academy Press, Washington, DC, 1983. apud: NORTH, B.E. Human health risk assessment infotext®: regulations, standards and general information. (INFOTEXT® system). In: HALL, A.H.; RUMACK, B.H. eds. *TOMES® System* [CD-ROM]. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Edition expires: October, 1998). 21p.
- RODRICKS, J.V. Historical Perspective of Risk Assessment and Review of Steps in the Process. In: INSTITUTE OF MEDICINE. *Food Safety Policy: Science and Risk Assessment*. Strengthening the Connection: Workshop Proceedings. [S.L.]: [s.n.], 2001.
- RODRICKS, J.V. *Calculated risks: understanding the toxicity and human health risks of chemicals in our environment*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. 256p.
- ROWLAND, J. G2004.01: *Guidance for Hazard Identification and Toxicity Endpoint Selection*. Washington, D.C., U.S.: United States Environmental Protection Agency, 2004.
- TORDOIR, W.F.; MARONI, M. Basic concepts in the occupational health management of pesticide workers. *Toxicology*, v.91, p.5-14, 1994.
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Guidelines for exposure assessment. Washington, DC, Federal Register, 57: 22888, 1992. 164p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *General scientific principles of chemical safety*. Geneva, 2000. 205p. (International Programme on Chemical Safety, Training Module No. 4)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Principles for modeling dose-response for the risk assessment of chemicals: Environmental Health Criteria XXX Draft*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 2004. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>. Acesso em: 07 Ago. 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals: Environmental Health Criteria 210*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1999. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>. Acesso em: 13 Jun. 2006.

Mutagênese e Carcinogênese

Gláucia Maria Machado-Santelli e Fábio Siviero

SUMÁRIO

1. Introdução
 - 1.1. Mutagênese
 - 1.2. Mutações pontuais
 - 1.3. Mutação induzida
 - 1.3.1. Agentes químicos
 - 1.3.2. Agentes físicos
 - 1.4. Efeitos da mutação
 - 1.4.1. Mutação com troca de sentido
 - 1.4.2. Mutação sem sentido
 - 1.4.3. Mutação silenciosa
2. Macrolesões do DNA
3. Transposição
4. Reparo do DNA
 - 4.1. Reversão direta
 - 4.2. Reparo por excisão
 - 4.2.1. BER – Reparo por Excisão de Bases
 - 4.2.2. NER – Reparo por Excisão de Nucleotídeos
 - 4.2.3. *Mismatch repair* – pareamento incorreto
 - 4.3. Recombinação homóloga
 - 4.4. Síntese translesão
5. Carcinogênese
 - 5.1. Agentes carcinogênicos
6. Sequências de DNA potencialmente oncogênicas
7. Carcinogênese experimental: iniciação e promoção tumoral
8. Progressão tumoral
9. Potencial carcinogênico de compostos químicos
10. Predisposição ao câncer
11. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

A distribuição exata do material genético às células filhas durante a divisão mitótica envolve muitos eventos coordenados, que vão desde a replicação do DNA propriamente dita, até a segregação cromossômica. A manutenção da normalidade da célula somática, isto é, de seu estado diplóide e perfeito equilíbrio gênico, depende da exatidão do processo em todos os níveis. Na linhagem germinativa ocorre também a meiose, que é responsável pela redução dos cromossomos ao seu estado haplóide, e dela depende a integridade informacional dos gametas, essencial à sobrevivência da espécie a curto prazo. Entretanto, a longo prazo, a sobrevivência da espécie depende da variabilidade gênica que é decorrente de modificações no material genético. Todos os organismos sofrem certo número de mutações como resultado do funcionamento normal de suas células e de sua interação com o ambiente. A maioria das mutações é deletéria e normalmente eliminada, mas, eventualmente, pode ocorrer alguma que confira vantagens adaptativas à espécie. Esta irá substituir o gene selvagem na população pelo processo de seleção natural.

1.1. Mutagênese

Mutação é, portanto, uma alteração súbita do material genético que é transmitida à descendência. Dependendo da linhagem celular em que ocorra, germinativa ou somática, a mutação passará, respectivamente, às novas gerações ou às células filhas.

A partir dos estudos iniciais que enfocavam apenas as mutações que determinam o aparecimento de um novo fenótipo, foi possível estabelecer que elas são eventos raros, que ocorrem ao acaso, podendo ser recorrentes.

A **taxa de mutação** é definida nos organismos assexuados como o número de mutações por célula, por geração; nos sexuados, como o número de mutações por gameta, por geração.

Nos procariontes, a frequência média de mutações espontâneas por *loco* foi calculada como sendo 10^{-5} a 10^{-6} . Na espécie humana, a determinação da frequência de mutações tem sido feita a partir do aparecimento "de novo" de genes patológicos, sendo viável nas doenças dominantes e nas recessivas ligadas ao sexo. É, entretanto, impraticável quando os heterozigotos não são reconhecidos fenotipicamente e no caso dos autossômicos recessivos. De acordo com as estimativas, as taxas de neomutações no homem variam de 10^{-4} a 10^{-6} por gameta por geração, dependendo do *loco*. Para a neurofibromatose (doença autossômica) e para a distrofia muscular de Duchenne (ligada ao X) estas frequências variam de 1×10^{-4} a 5×10^{-5} .

A análise genética das mutações no homem é baseada em heredogramas e, nos animais de laboratório, em esquemas específicos de cruzamentos entre animais com diferentes fenótipos. De um modo geral, é possível estabelecer se a mutação é dominante ou recessiva e se está localizada em cromossomos autossômicos ou sexuais. Há exemplos clássicos de heredogramas de famílias em que foi possível identificar, além do tipo de herança, o indivíduo em que ocorreu a mutação. É o caso da hemofilia na família real da Inglaterra, uma mutação ligada ao X que deve ter se originado na rainha Vitória.

Dentre os animais, a *Drosophila* (mosca da fruta) e o camundongo foram os que mais contribuíram ao estudo das mutações. A detecção de mutações espontâneas por um teste clássico em *Drosophila*, o chamado *método CIB*, foi proposta no início do século passado por H. J. Mueller. As moscas utilizadas neste teste têm características genéticas especiais em heterozigose: uma inversão (C) de uma região do cromossomo X que impede a ocorrência de *crossing-over*, mantendo o cromossomo CIB intacto; I é um alelo letal quando expresso em homozigose nas fêmeas e em hemizigose nos machos; B é um alelo dominante para olho. De acordo com este teste, as mutações espontâneas foram classificadas em **letais, morfológicas e deletérias**. Estas últimas, embora não se saiba exatamente seu alvo, levam à redução do tempo de vida dos machos e são mais frequentes do que os outros dois tipos.

Posteriormente foram definidas outras classes de mutações como, por exemplo, as **mutações bioquímicas ou fisiológicas**, que modificam o fenótipo em consequência de um defeito metabólico que não interfere com as características morfológicas visíveis do indivíduo. Outras mutações dependem das condições ambientais para se expressarem, sendo por isto denominadas **condicionais**. Por exemplo, mutantes sensíveis à temperatura desenvolvem-se normalmente à temperatura dita permissiva, sendo anormais em temperaturas não permissivas.

Além da abordagem genética, as mutações passaram a ser analisadas também por métodos citogenéticos e moleculares. Os dados indicam que, embora a replicação do DNA seja um processo extremamente rígido em relação aos mecanismos de controle de sua fidelidade (normalmente uma molécula de DNA é copiada com menos de um erro em 10^9 nucleotídeos), o nível de erros pode ser aumentado por características específicas de certas sequências de DNA. Mutações pontuais são favorecidas, por exemplo, pela presença de citosinas metiladas e a existência de domínios instáveis (sequências repetitivas, sequências reconhecidas por recombinases

e regiões hipervariáveis de imunoglobulinas) favorecem outros tipos de mutações. A análise direta do DNA genômico através de sequenciamento acabou por revelar a existência de regiões com diferentes susceptibilidades às mutações, dependendo do tipo de informação/sequência contida nesta (heterocromatina, eucromatina, regiões intergênicas etc.), inclusive que genes de manutenção, essenciais ao funcionamento celular, sofrem mutações muito mais lentamente que outros.

A extensão do genoma afetado pode ir desde um único par de bases até cromossomos inteiros, o que define as alterações em micro e macrosões. As microlesões incluem basicamente as mutações pontuais e as macrosões englobam as translocações e deleções cromossômicas e a amplificação de grandes extensões de DNA.

1.2. Mutações pontuais

As mutações pontuais afetam um único par de bases e são consideradas as principais causas das doenças genéticas. Este grupo de mutações inclui as substituições, perdas e adições de bases. As mutações pontuais por substituição de base podem ser classificadas em dois grupos:

Transição, a classe mais comum, é aquela em que uma purina é substituída por outra, ou uma pirimidina, por outra.

Transversão, menos freqüente, implica a substituição de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa.

Transição

AT → CG

CG → AT

TA → CG

CG → TA

Transversão

AT → TA

AT → CG

CG → AT

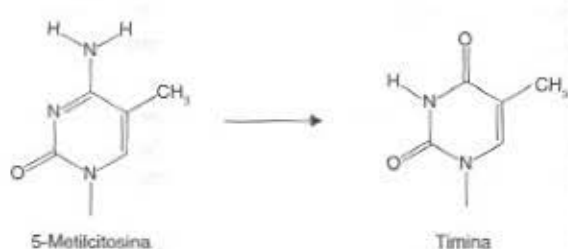
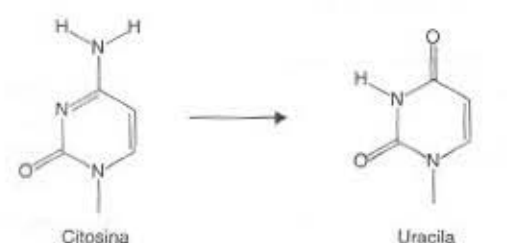
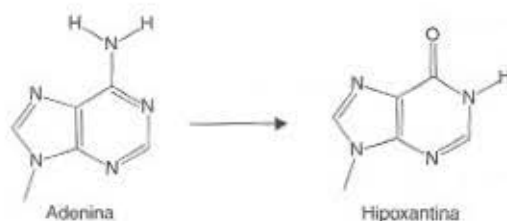
CG → GC

De um modo geral, as mutações pontuais podem resultar de dois tipos de eventos. Erros bioquímicos endógenos, conseqüentes do mal-funcionamento dos sistemas celulares que replicam ou reparam o DNA, podem determinar a inserção de uma base errada na cadeia polinucleotídica durante sua síntese, ou ainda, como um mecanismo alternativo, pode ocorrer a interferência química direta em uma das bases do DNA.

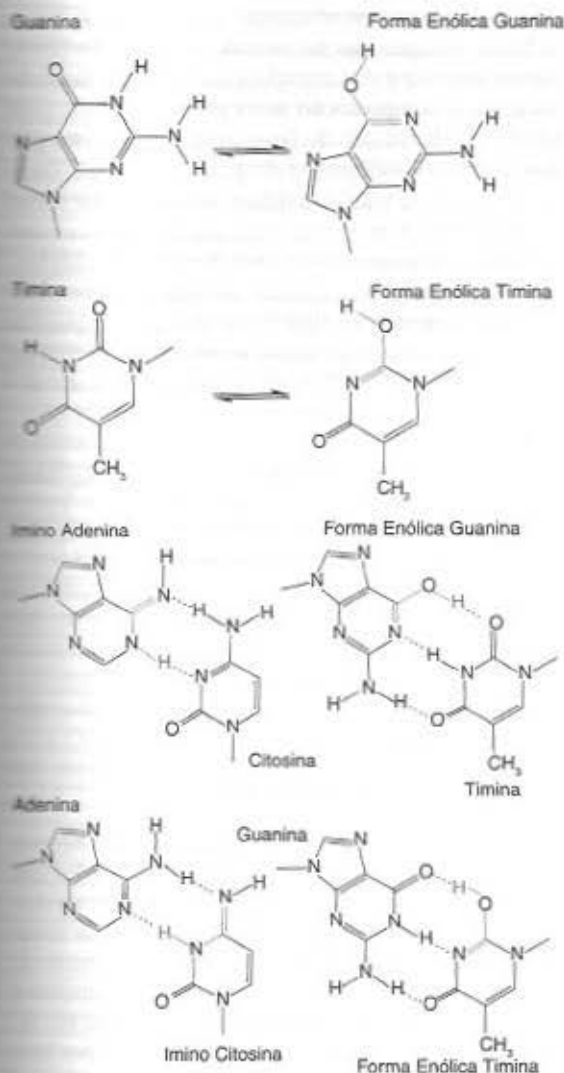
A existência de bases modificadas parece ser a maior causa de mutações espontâneas.

Despurinações podem ocorrer nas bases purínicas (adenina e guanina) em decorrência de flutuações térmicas que quebram as suas ligações N-glicosila

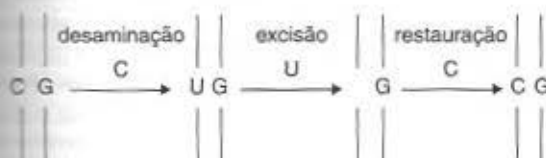
com a desoxirribose. Estima-se que em uma célula humana ocorram 10^4 despurinações por dia a 37 °C. Do mesmo modo, **desaminações** ocorrem também no DNA, embora com menor freqüência, levando à transição da adenina para hipoxantina e da citosina para uracila. Estas formas são anômalas no DNA, sendo reconhecidas e eliminadas pelos sistemas de reparo. Entretanto, se desaminação ocorrer em uma citosina metilada, o produto será uma timina, que, por não ser estranha ao DNA, será fixada no ciclo seguinte de replicação, levando à substituição de G por A. Sítios contendo citosinas metiladas são muito susceptíveis às mutações, sendo considerados como *hot-spots*. Diversas porções do genoma sofrem metilações de forma dinâmica, em processos de regulação da transcrição/replicação.



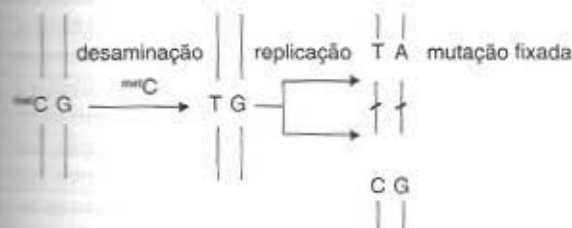
Tautomerismo é uma classe de isomeria química caracterizada pelo equilíbrio rápido entre formas de uma molécula caracterizadas pelo deslocamento de átomos e ligações químicas. Um exemplo de tautomerismo ceto-enólico está presente nas bases timina e guanina. Em condições fisiológicas o equilíbrio ceto-enólico está muito mais deslocado para as formas cetônicas, tornando as formas enólicas raras no DNA. Porém, quando estas ocorrem durante um processo replicativo podem levar a um pareamento incorreto de bases. Efeito análogo também ocorre com o tautomerismo amino-imínico das bases Citosina e Adenina.



a) desaminação de sítio com citosina não metilada



b) desaminação de sítio com citosina metilada



Desaminação, despurinação e tautomerismo são exemplos de modificações espontâneas que podem

ocorrer no DNA, conseqüentes de sua estrutura. As bases do DNA estão também sujeitas às modificações induzidas por metabólitos reativos, incluindo espécies reativas de oxigênio, que podem alterar suas características de pareamento, através de danos oxidativos, ou até mesmo induzir quebras ou o surgimento de ligações covalentes entre as fitas de DNA ("cross-linking"), através de reações radiculares. A mutação mais freqüente que resulta de danos induzidos no DNA de bactérias por espécies reativas de oxigênio é a transição de C para T. Pode ocorrer ainda a dupla substituição de CC por TT, característica da ação de espécies reativas de oxigênio geradas por diferentes sistemas. Em mamíferos, entretanto, as mutações diferem das de *Escherichia coli*.

As mutações pontuais podem, portanto, ser resultantes de um erro na replicação ou no reparo, apesar da eficiência dos mecanismos de checagem da fidelidade da cópia do DNA, existentes no organismo. Dessas alterações, apenas algumas escapam acidentalmente a estes mecanismos, resultando em modificações estáveis (mutações) na cadeia de DNA. Assim se explica a decepção e inserção de um ou poucos pares de base. A estabilidade do genoma depende dos mecanismos de reparo que são catalisados por conjuntos diferentes de enzimas, cujo funcionamento depende da existência de duas fitas de DNA; quando uma delas é lesada, a informação contida na outra será utilizada para sua recuperação.

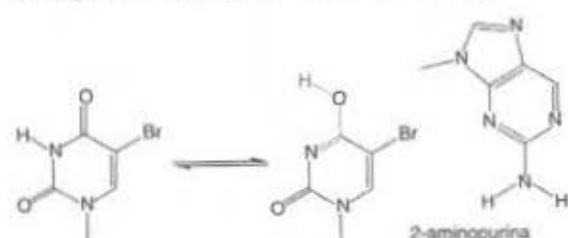
1.3. Mutação induzida

A ocorrência de mutações pode ser aumentada pela exposição do organismo aos agentes denominados mutagênicos. Muitos deles agem diretamente em virtude de sua capacidade de ação sobre uma base específica do DNA ou de ser incorporado ao ácido nucléico, ou ainda pela sua capacidade de formar complexos, chamados adutos, que dificultam a replicação. O potencial ou eficiência de um agente mutagênico é avaliado pelo aumento da freqüência de mutações em relação ao nível basal, quando se analisa um organismo a ele exposto.

1.3.1. Agentes químicos. Os mutagênicos químicos podem ser reunidos em diferentes grupos:

1 – Análogos de base: moléculas que mimetizam a estrutura das bases que ocorrem naturalmente no DNA e que, quando incorporadas durante um ciclo de replicação, levam ao pareamento errado no ciclo seguinte. A 5-bromouracila (5BU) é semelhante à timina (forma tautomérica), podendo ser incorporada em seu lugar num par T-A, que passará a 5BU-A. A eletronegatividade do bromo ligado ao carbono 5 favorece a forma tautomérica que parece com a guanina; no ciclo seguinte teremos 5BU-G e depois C-G. Como exemplo de outros análogos, temos a 5-bromodesoxiuridina, a timi-

dina e a 2-aminopurina, da adenina. A 2-aminopurina dá origem a transições $AT \rightarrow CG$ e $GC \rightarrow AT$.

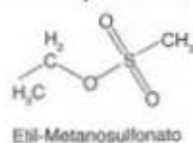


2 - Agentes de ação direta sobre as bases do DNA: o ácido nitroso (HNO_2), por exemplo, causa desaminação oxidativa da adenina, citosina e guanina. Quando o oxigênio substitui o grupo amino no carbono 6, modificações nas propriedades das pontes de H levam a transições: $G-C \rightarrow A-T$ e $A-T \rightarrow G-C$.

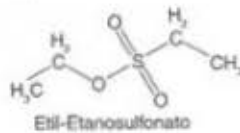
A timina e a uracila não são afetadas pelo ácido nitroso porque não têm grupo amino na molécula.

Outra substância de ação direta é a hidroxilamina, que também induz transições $GC \rightarrow AT$, reagindo especificamente com a citosina, de modo que ela passa a parear com a adenina.

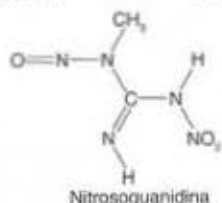
3 - Agentes alquilantes: compostos muito reativos que adicionam grupos alquila (etila ou metila) em várias posições das bases do DNA. O etil etanosulfonato (EES) e o etil metano sulfonato (EMS) agem diretamente sobre a guanina, adicionando grupos etila ou metila, respectivamente, ao oxigênio ligado ao carbono 6, modificando seu pareamento normal. As bases alquiladas também podem ser perdidas por enfraquecimento de sua ligação com a desoxirribose e, deste modo, origina-se um sítio apurínico ou apirimidínico na cadeia de DNA. Dependendo de qual das quatro bases é envolvida no preenchimento desta falha, há uma transverso ou transição. Estes agentes modificam o DNA independentemente da replicação, podendo inclusive alquilar as bases antes de serem incorporadas, mas seu efeito é dependente dela para se manifestar.



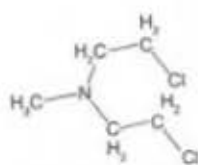
Etil-Metanosulfonato



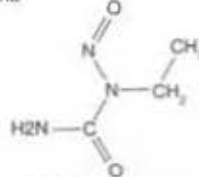
Etil-Etanosulfonato



Nitrosoguanidina



Nitrogênio Mostarda

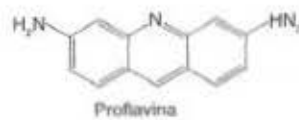


N-Etil-N-Nitrosourea

4 - Agentes intercalantes: posicionam-se entre as bases nitrogenadas no interior da hélice de DNA, intercalando-se e distorcendo a molécula no lugar da inserção. A compensação desta alteração é feita pela adição ou eliminação de bases que, por sua vez, podem acarretar modificação do quadro de leitura. Dentre eles pode-se citar a acridina, o brometo de etídio e a proflavina. Um agente intercalante muito comum na fumaça de cigarros e de óleo diesel é o benzopireno, seu potencial mutagênico foi ligado diretamente às transformações malignas em diferentes tipos de câncer de pulmão. São muito sensíveis a este tipo de agentes os fagos e o DNA mitocondrial de levedura.



Benzopireno



Proflavina



Brometo de Etídio

A avaliação do potencial mutagênico de agentes químicos é feita mediante testes bem padronizados que utilizam diferentes sistemas biológicos. O teste em procariontes, teste de Ames, é baseado na reversão da mutação para dependência de histidina para crescimento de cepas de *Salmonella*. Embora seja um ensaio simples e de custo relativamente baixo, seus resultados não são diretamente aplicáveis a outros sistemas. Foram, por isso, desenvolvidos outros tipos de testes, em sistemas eucarióticos. A *Drosophila* é utilizada pelo fato de ser um sistema geneticamente muito bem conhecido e que possibilita o estudo de mutações pontuais, deleções, translocações, perda cromossômica e não disjunção. A abordagem mais viável em mamíferos é a citogenética (análise cromossômica ou micronúcleos), e os linfócitos são o grande alvo destes estudos. Células diploides em cultura também são utilizadas, tanto em testes citogenéticos quanto para avaliação da reversão de mutantes auxotróficos. Os compostos avaliados citogeneticamente podem ser **clastogênicos**, quando induzem aberrações cromossômicas estruturais devido a quebras, ou **aneugênicos**, quando estão relacionados às aberrações cromossômicas numéricas. A correlação entre os diferentes resultados é complexa, dificultando a avaliação de seu significado. Os agentes alquilantes polifuncionais, por exemplo, são mais clastogênicos do que os monofuncionais, mas são igualmente mutagênicos. A metilação é mais efetiva na indução de quebras e menos na de mutações que a etilação.

Com base em testes *in vitro* podemos citar alguns exemplos de agentes químicos mutagênicos. Dentre

os compostos nitro e nitroso, temos N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina, dimetilnitrosamina, N-metil-N-nitrosouréia e dietilnitrosamina; dentre os ésteres do ácido sulfônico, podem-se citar o metilmetanossulfonato e o etilmetanossulfonato; entre os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos tem-se o benzo[a]antraceno, o benzo[a]pireno e seus derivados.

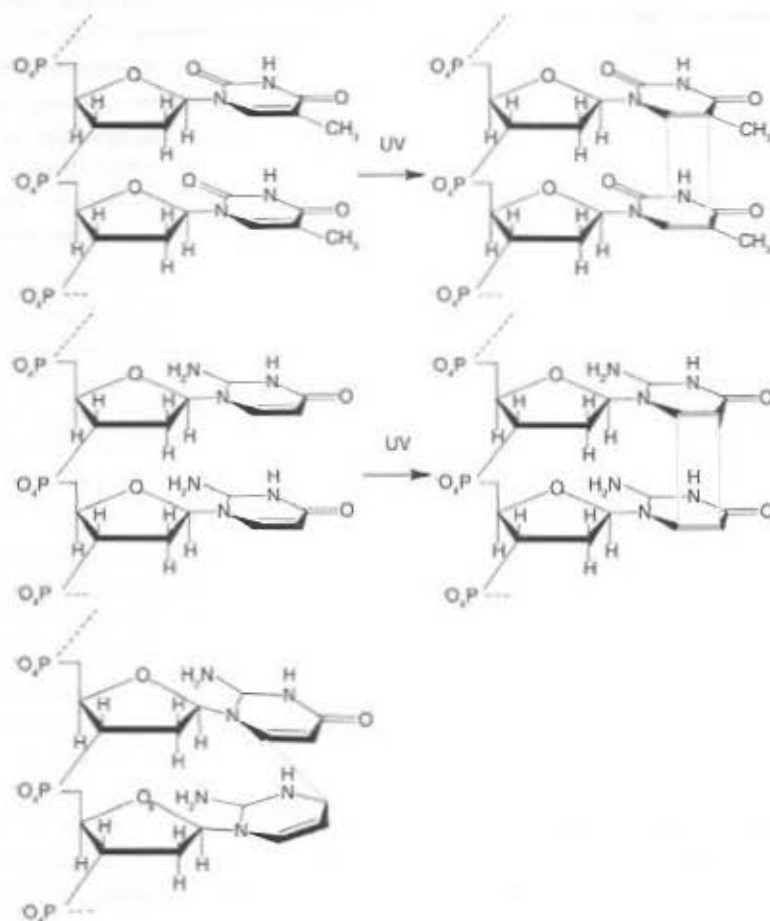
1.3.2. Agentes físicos. São representados pelos diferentes tipos de radiação a que os organismos vivos estão expostos; dois tipos se destacam, por apresentarem a capacidade de lesar o DNA: as radiações ionizantes (raios X, γ e partículas atômicas) e a ultravioleta (UV).

As radiações ionizantes provocam o aparecimento de átomos, moléculas e radicais ionizados (pela ejeção de elétrons) altamente reativos. O raio X foi um dos primeiros mutagênicos a ser identificado, sendo responsável pela indução de quebras e rearranjos cromossômicos. Este agente é responsável também pela indução de mutações pontuais. A interpretação mais aceita é que estas representariam mínúsculas deleções, cujo efeito fenotípico seria similar ao de troca de bases.

Estudos em diferentes sistemas, dentre os quais podem-se destacar linfócitos humanos, camundongos e *Drosophila*, demonstram que a relação entre a dose de raio X e o seu efeito é diretamente proporcional. Em algumas espécies, como a *Drosophila me-*

lanogaster, observa-se o mesmo nível de indução de mutações letais ligadas ao cromossomo X para uma determinada dose de radiação, independentemente da exposição ter sido aguda ou crônica (em pequenas doses), mostrando o efeito cumulativo deste agente. Em outros animais, como o camundongo, esta característica parece ser diluída pela existência de sistemas de reparo capazes de eliminar a lesão, se houver intervalos adequados entre as várias exposições.

A radiação UV de comprimento de onda adequado (250 a 400 nm) pode causar transições eletrônicas em orbitais moleculares, levando a modificações químicas nas bases do DNA quando absorvida por elas. A mais frequente é a produção de dímeros entre duas pirimidinas adjacentes numa mesma cadeia de DNA (C-C, C-T, T-T), estes dímeros são normalmente removidos pelo sistema de reparo de DNA. Em bactérias, foi demonstrada a existência de mutantes para os genes envolvidos no sistema de reparo (p.ex., *recA*) que as tornam grandemente sensíveis ao efeito letal da radiação UV. As sobreviventes, entretanto, não são mutantes. Os dímeros interferem tanto com a transcrição quanto com a replicação, mas o efeito mutacional da radiação UV é causado durante o reparo, não sendo consequência primária da radiação. O efeito letal da radiação UV é causado, aparentemente, pela interferência de *crosslinks* que se formam após dimerização com a síntese de DNA.



1.4. Efeitos da mutação

As mutações podem ter diferentes efeitos sobre a expressão dos genes por elas afetados, dependendo do tipo de alteração e da região gênica específica em que ocorreram. A **substituição de bases**, na região codificadora, pode determinar três diferentes tipos de mutação:

1.4.1. Mutação com troca de sentido ("mis-sense"). Há modificação da proteína codificada pelo gene mutante, pois a substituição de um par de bases altera o sentido de um codon, levando à substituição de um aminoácido. A proteína mutante poderá reter maior ou menor grau de suas estabilidade e atividade funcional. Um exemplo clássico é a hemoglobina mutante (HbS) da anemia falciforme, em que um resíduo valina da proteína original foi substituído por um glutamato.

1.4.2. Mutação sem sentido ("non-sense"). A mutação gera o aparecimento de um codon sinalizador de finalização de transcrição (codons UAA, UAG ou UGA) e aborta o RNA mensageiro precocemente, resultando no aparecimento de fragmentos não funcionais do polipeptídeo.

1.4.3. Mutação silenciosa ("iso-semântica"). A mutação pode alterar o codon para um sinônimo, de modo que o mesmo aminoácido será codificado.

Mutação por substituição de base

a) com troca de sentido

UAC	UAC	CCG	ACG	UGC	UGC	tipo selvagem
tirosina	tirosina	prolina	treonina	cisteína	cisteína	

↓

UAC	UAC	CUG	ACG	UGC	UGC
tirosina	tirosina	leucina	treonina	cisteína	cisteína

b) sem sentido

↓

UAC	UAC	CCG	ACG	UGC	UGC
tirosina	finalização				

A adição ou deleção de bases constitui outra classe de alterações hereditárias que podem resultar na modificação do quadro de leitura do DNA.

Mutação com deslocamento do quadro de leitura, mostrando que o código genético é lido em trincas de bases a partir de um ponto fixo.

UAC	UAC	CCG	ACG	UGC	UGC	tipo selvagem
tirosina	tirosina	prolina	treonina	cisteína	cisteína	
↑						
U	ACU	ACC	CGA	CGU	GCU	GC
	treonina	treonina	arginina	arginina	alanina	
						delegação de uma base
↓						
CUA	UAC	AAG	ACG	UGC	UGC	
leucina	tirosina	lisina	treonina	cisteína	cisteína	inserção de uma base

Além das seqüências codificadoras, os genes contêm regiões que não são traduzidas em proteínas. Quando ocorrem nestas regiões, as mutações são potencialmente neutras. Podem, entretanto, afetar quantitativamente a transcrição do RNA mensageiro primário ou o seu processamento, dependendo de ter ocorrido na região promotora, codon de iniciação ou em sítios protéticos de consenso de *splicing* ou no de poliadenilação do gene. A estabilidade do mensageiro pode também ser afetada em consequência de modificações da estrutura secundária do gene. Todas essas alterações genotípicas resultam em modificações fenotípicas. As talassemias constituem uma síndrome em que mais de 50 mutantes já foram caracterizados. Seus portadores têm níveis muito baixos de hemoglobina em consequência de mutações no gene de globina. Grande parte das mutações afeta o padrão de *splicing* do transcrito primário deste gene, gerando proteínas anormais.

Mutações podem também ser detectadas pela análise do polimorfismo de tamanho dos fragmentos de restrição de DNA intra e extragênico, após tratamento com endonucleases que reconhecem seqüências específicas de bases. Esta metodologia permite a detecção de mutação ao nível molecular, mesmo quando seu efeito é ainda desconhecido.

Em todos os casos, o fenótipo selvagem pode ser restaurado por **mutações reversas** ou **supressoras**. As mutações reversas restauram o codon alterado, recuperando seu sentido original. A supressão, entretanto, pode ocorrer em consequência de uma segunda mutação em outra posição. Pode ser intragênica, quando no mesmo gene, ou intergênica, em outro gene e, normalmente, a proteína restaurada difere da selvagem verdadeira; por isso, o fenótipo é denominado de pseudo-selvagem. A supressão intergênica pode ainda ser direta quando, por exemplo, a 2.^a mutação afeta o anticódon no tRNA e assim corrige o

produto codificado pelo mutante, ou indireta, quando a 2.^a mutação afeta um gene diferente, por exemplo, altera a via metabólica de modo a cancelar o efeito da 1.^a.

mutação sem sentido → reversão do codon de parada.

mutação com troca de sentido → 2.^a mutação.

modificação do quadro de leitura → adição ou deleção.

2. MACROLESÕES DO DNA

Outros tipos de mutação que englobam porções maiores do DNA podem ser chamadas de macrolesões, podendo consistir da perda, duplicação, inversão ou translocação de poucas bases até longas extensões cromossômicas. Estas alterações são frequentemente observadas em associação com a carcinogênese, principalmente na fase de progressão tumoral.

A deleção afeta um segmento de DNA de tamanho muito variável, que pode ir de poucas bases, detectável apenas por técnicas mais sofisticadas, como a hibridização por Southern, até extensões grandes como 2-5 milhões de pares de bases ou mesmo cromossomos inteiros, demonstráveis por técnicas citogenéticas.

A **amplificação** consiste na multiplicação de um segmento de DNA (*amplicon*) geralmente em tandem (isto é, enfileirados), podendo chegar a milhares de cópias. Citogeneticamente pode resultar em estruturas como os *double minutes* (pares de pequenos segmentos cromossômicos acêntricos) ou "regiões homogeneamente coradas" em preparações cromossômicas coradas por bandamento por Giemsa. Podem ainda ser induzidas como no caso da resistência múltipla às drogas em que a amplificação surge em resposta à exposição a determinados agentes químicos, constituindo uma complicação em quimioterapia.

A **duplicação** ou **inversão** de segmentos de DNA mais ou menos longos podem também ocorrer, levando à modificação do genoma.

As **translocações** entre cromossomos diferentes podem determinar o aparecimento de cromossomos aberrantes detectáveis citogeneticamente e ao nível molecular e dar origem a genes anômalos pela fusão de dois outros. Como exemplo, pode-se citar o cromossomo Philadelphia, marcador da leucemia mielocítica crônica, resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22, em que os genes *bcr* e *abl* estão fundidos.

3. TRANSPOSIÇÃO

A existência de elementos móveis no genoma, sugerida por Barbara McClintock, na década de 1950,

como responsáveis pela variação da expressão fenotípica em milho, somente foi aceita muitos anos mais tarde quando estes elementos foram também descritos em *Escherichia coli*. Elementos móveis ou transposons são comuns em procariontes e eucariontes e são responsáveis por uma baixa taxa de recombinação no genoma (10^4 a 10^7 eventos por geração), que independe de homologia entre as regiões de DNA envolvidas. A transposição é um importante mecanismo na evolução de cromossomos e plasmídios. Estes elementos mediam rearranjos que podem favorecer a organização mais eficiente de genes originalmente distantes, em operons coordenados pelos mesmos elementos reguladores, de modo que as proteínas originalmente expressas separadamente, passam a sê-lo conjuntamente. A resistência aos antibióticos conferida por plasmídios às bactérias resultou do acúmulo de transposons de resistência nestes plasmídios, gerando um processo de rápida evolução.

O processo de transposição envolve enzimas integrases denominadas de transposases, que são codificadas pelo próprio transposon. Uma das famílias de transposons, retrotransposons, utiliza mecanismos semelhantes aos dos retrovírus para sua integração em determinados sítios do genoma e estão presentes em leveduras, moscas e mamíferos. O elemento Tyl de levedura é um exemplo cujo mecanismo é bem conhecido. Inicialmente ocorre a transcrição de um DNA por ele codificado, com cerca de 5.000 nucleotídeos, que têm atividade de transcriptase reversa. Essa enzima sintetiza um DNA de fita dupla a partir de uma molécula de RNA, mimetizando os estágios precoces da infecção viral. Posteriormente, a molécula de DNA linear usa uma integrase para ser integrada ao acaso no DNA genômico. Entretanto, apesar das semelhanças, o elemento Tyl pode se locomover apenas dentro da célula por não apresentar uma capa protéica funcional.

Ao contrário destes, muitos outros transposons raramente existem livres na célula. As transposases, que catalisam seus movimentos, podem agir quando eles estão ainda integrados no genoma, ligando-se a curtas seqüências repetitivas em orientação reversa em cada extremidade do elemento, mantendo estas extremidades juntas, durante as etapas seguintes do processo. Outros ainda apresentam mecanismos diferentes, cortando segmentos de DNA maiores que o transposon ou, ainda, replicam o elemento durante a transposição. Dessa forma, as mutações são geradas tanto no sítio original de localização do elemento como no novo sítio de inserção.

Tabela 1. Alguns conceitos importantes em mutagenicidade.

Termos	Significado
Gene	unidade funcional da herança.
Genoma	conjunto haplóide de genes de um organismo.
Loco	sítio do gene no genoma.
Alélos	formas alternativas do gene, em homozigose, quando ambos são iguais.
Genótipo	conjunto específico de genes que formam o genoma de um indivíduo.
Fenótipo	características visíveis do indivíduo.
Mutação pontual	afeta usualmente um par de nucleotídeos dentro de um gene.
Mutação letal	causa morte precoce.
Mutação condicional	produz efeito fenotípico somente em condições permissivas.
Mutação supressora	suprime o efeito fenotípico de outra mutação.

4. REPARO DO DNA

Mecanismos de reparo estão presentes em todos os organismos conhecidos, e provavelmente sejam tão antigos quanto a própria vida como a conhecemos, tornando-se mais complexos e eficientes a quanto mais complexo for o organismo em estudo. Podem ser classificados em mecanismos de **reversão direta**, **excisão do dano** ou **recombinação**.

De uma forma geral, e bem simplista, um dano no genoma de uma célula em proliferação promove a parada do ciclo celular e a tentativa de reparo da lesão. Tendo o reparo obtido sucesso, o ciclo celular prossegue, no caso de sua falha a célula pode ser levada à **senescência**, à **apoptose** ou a um quadro de **instabilidade genômica** que poderá resultar em **carcinogênese**.

4.1. Reversão direta

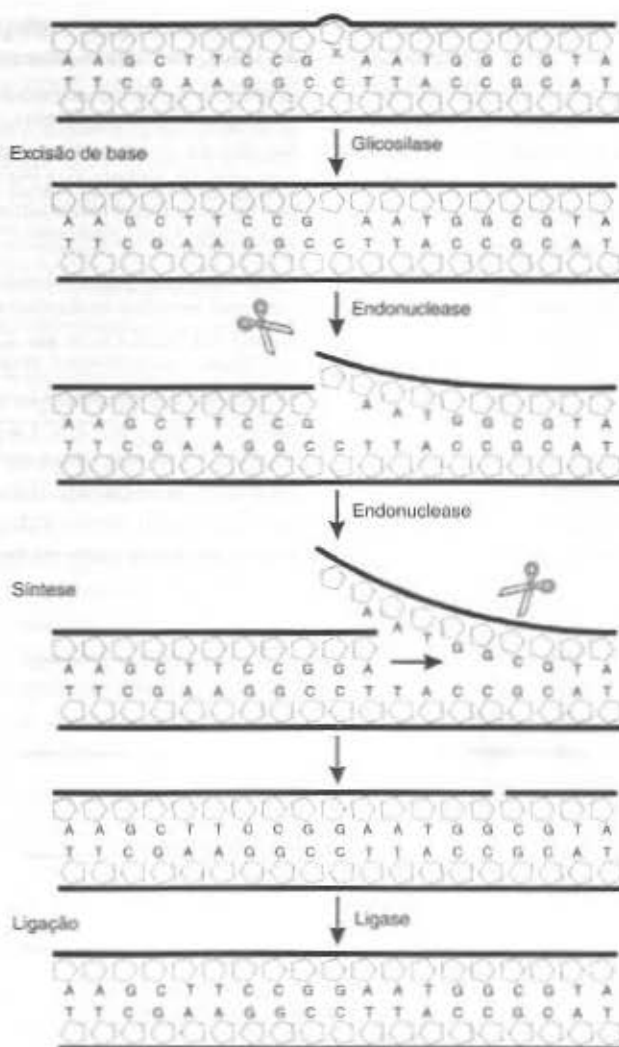
Consiste em um mecanismo baseado em processos enzimáticos simples, onde o dano no DNA é remediado em um único passo, sem necessidade de uma fita molde para guiar o reparo. Este mecanismo é comum em procariotos e eucariotos inferiores, sendo muito raros em eucariotos superiores. Um

exemplo comum é o processo de fotorreativação, em que uma classe de enzimas chamadas de fotoliasas repara os dímeros de bases pirimidínicas gerados pela radiação ultravioleta, fazendo uso de luz visível e transferência de elétrons de um grupo FADH em seu sítio catalítico. Este tipo de reparo nunca foi encontrado em humanos.

Outro modelo de reparo de ação direta ocorre na retirada enzimática de grupos alquila inapropriadamente ligados às bases do DNA. Um exemplo é a ação da O⁶-metilguanina metil transferase em mamíferos, que remove grupos metila de guaninas metiladas na posição O⁶. Em procariotos esta proteína é chamada de *ogt*.

4.2. Reparo por excisão

4.2.1. BER – Reparo por excisão de base. BER (*Base Excision Repair*) é um mecanismo de reparo multi-enzimático baseado na retirada de algumas bases da fita danificada em um trecho que envolva o erro, com subsequente preenchimento e ligação da fita corrigida. Este mecanismo faz uso de uma parte da maquinaria de replicação e usa a fita não danificada como molde. Acredita-se que o reconhecimento da fita danificada ocorra através da detecção de distorções estéricas na hélice de DNA. Geralmente o segmento de DNA retirado da fita danificada contém de 5 a 8 bases; o primeiro passo da via BER é a retirada da(s) base(s) modificada(s), mediada pelas N-glicosilases, as quais hidrolisam a ligação β -N-glicosídica entre a base adulterada e a desoxirribose, gerando um sítio apurínico ou apirimidínico, chamado de sítio AP. O passo seguinte é a retirada do trecho abásico pela ação de endonucleases AP, as quais cortam a fita danificada na posição 5' do dano, de modo a gerar um 3'-OH livre, que é utilizado por uma DNA polimerase I para preencher o trecho a ser reparado. A atividade de editoria de exonuclease desta enzima pode levá-la a avançar algumas bases à frente do dano repondo-as, a porção recém sintetizada é então ligada pela DNA ligase. Assim, para um mecanismo BER ser viável, um organismo deve possuir DNA glicosilases específicas para cada dano, como 3-metiladenina DNA glicosilase, hipoxantina DNA glicosilase e uracil DNA glicosilase; além de AP endonucleases (p.ex., *E. coli* endonuclease III) ou uma enzima que possua as atividades destas duas enzimas (p.ex., T4 endonuclease V). Este mecanismo repara danos ocasionados por desaminações, desidratações, alquilações e oxidações de bases.



4.2.2. NER – Reparo por excisão de nucleotídeos. Mecanismo capaz de corrigir lesões causadas por UV, adutos de grande volume, deaminações/depurinações, além de quebras em fitas simples. Envolve a retirada de um fragmento de DNA em torno da lesão que elimina oligômeros com 25 a 32 nucleotídeos de comprimento em eucariotos. Este processo atua mais comumente em danos que causam grandes distorções na hélice de DNA.

Este mecanismo é bem estudado e caracterizado em bactérias, onde as enzimas UVRa, UVRB, UVRc e UVrD são responsáveis pelo processo. O heterotrímero UVRa2B liga-se ao DNA desnaturando um trecho em torno da lesão, UVRB cliva a porção 3' da fita lesada e UVRc a porção 5', a 8 nucleotídeos de distância da lesão no sentido 5' e a quatro no sentido 3'. UVrD possui atividade de helicase e retira o fragmento de 12 nucleotídeos gerado; a falha é então preenchida pela DNA polimerase I e ligada pela DNA ligase.

Muito do que se conhece sobre NER em eucariotos é resultado de estudos de complementação entre diferentes células de pacientes portadores de xeroderma pigmentosa (XP), doença causada pela deficiência no reparo de DNA, ocasionando uma sensibilidade maior à luz UV.

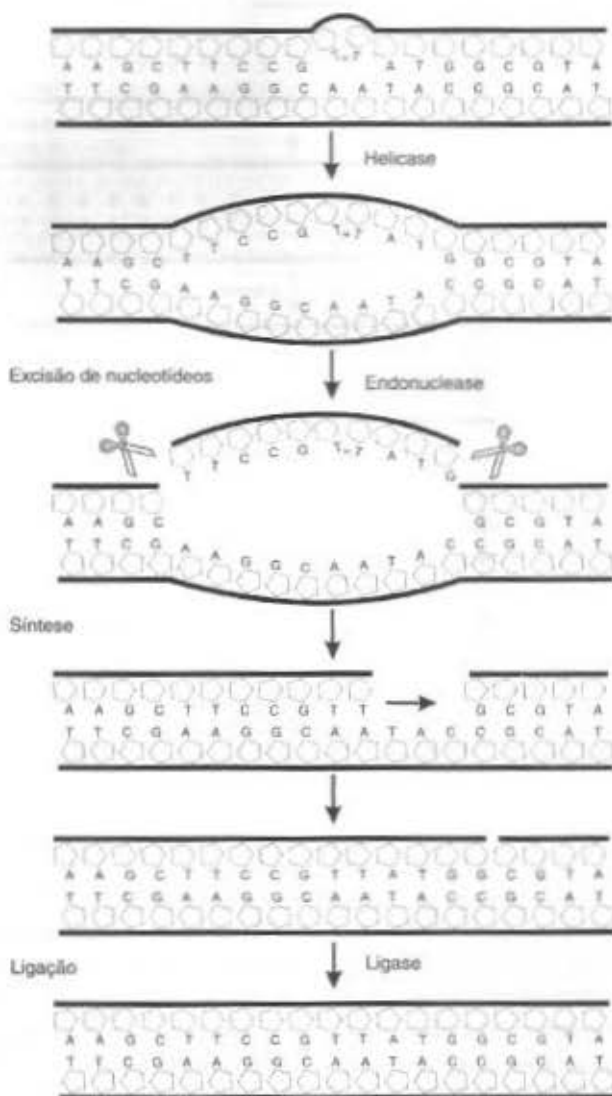
Em eucariotos, este mecanismo é muito mais complexo, envolvendo mais de 20 enzimas, porém, de um modo geral, também envolve o reconhecimento do dano, a clivagem da fita danificada, a retirada do oligonucleotídeo e a ressíntese da fita extraída. Dentre os principais genes estão os genes identificados nos estudos sobre xeroderma pigmentosum (XPA até XPG), os genes CSA e CSB, identificados em estudos sobre a Síndrome de Cockayne, além de elementos participantes da maquinaria de replicação.

Este mecanismo de reparo pode ocorrer pela via de **Reparo Global do Genoma** ou pela de **Reparo Acoplado a Transcrição**. Basicamente elas diferem

na forma de detecção dos danos, na via de reparo global do genoma complexos proteicos contendo XPA ou XPC e Rad23 ou XPE e DDB1 ligam-se à deformações no DNA, no reparo acoplado a transcrição a RNA Polimerase II para a transcrição e recruta as proteínas de reparo, bem como sinaliza a parada do avanço do ciclo celular. As proteínas CSA e CSB são as responsáveis por ligar-se à distorção no DNA. Os passos seguintes são comuns a ambas as vias, sendo que XPB e XPD possuem atividade de helicase e relaxam a estrutura da hélice no local do dano, XPF e XPG clivam as porções 5' e 3' respectivamente. Após a retirada do trecho danificado da fita de DNA, a DNA Polimerase δ ou ϵ preenchem a porção ausente usando a fita restante como molde, auxiliadas por PCNA e RPA, que são membros normais da maquinaria de replicação e o processo é terminado pela DNA ligase. Enquanto no reparo global do genoma deve haver

mecanismos de verificação constante da integridade do DNA, utilizando proteínas que se ligam especificamente à regiões danificadas (p.ex., DDB – DNA Damaged Binding protein), a via acoplada ao reparo faz uso da própria maquinaria de transcrição como sensores, no entanto esta via deixa de lado regiões que não estejam transcricionalmente ativas ou porções intergênicas, bem como genes do rDNA e de tRNAs.

Xeroderma pigmentosum é uma doença hereditária que envolve mutações nos genes envolvidos no reparo via NER (XPA até XPG e Polimerase η), diminuindo a capacidade ou até inabilitando as células de reparar seu genoma por essa via, principalmente danos causados por UV. Os pacientes portadores sofrem de diferentes graus de intolerância a luz solar, diversas complicações dermatológicas, inclusive o envelhecimento precoce da pele, e uma susceptibilidade aumentada a alguns tipos de câncer.



4.2.3. Mismatch repair – Reparo de pareamento incorreto. Outro mecanismo de reparo que faz uso de excisão de nucleotídeos é o Reparo de Pareamento Incorreto (*Mismatch Repair*). Este mecanismo reconhece distorções na hélice de DNA decorrentes do pareamento incorreto de bases, inserções e deleções, que eventualmente tenham escapado da atividade editorial das DNA polimerases durante eventos de síntese de DNA, tais como replicação ou recombinação. A fita recém sintetizada é então reconhecida e reparada via excisão de aproximadamente 8 nucleotídeos em torno da lesão. Este mecanismo é muito conservado desde procariotos até eucariotos superiores. Em bactérias o processo de reparo é executado por três proteínas: MutS, a qual reconhece a deformação no DNA, MutL, responsável pela determinação da fita-filha com base na metilação de bases, e MutH, que cliva a fita danificada em torno da lesão. Em eucariotos este processo envolve complexos multi-enzimáticos homólogos às proteínas procarióticas e segue basicamente os mesmos passos. Em humanos mutações nos genes homólogos a MutL e MutS levam a instabilidade de minissatélites, característicos em diversos cânceres.

Vale salientar que diversos aspectos destas vias de reparo que se utilizam de excisão ainda não são bem compreendidos.

4.3. Recombinação homóloga

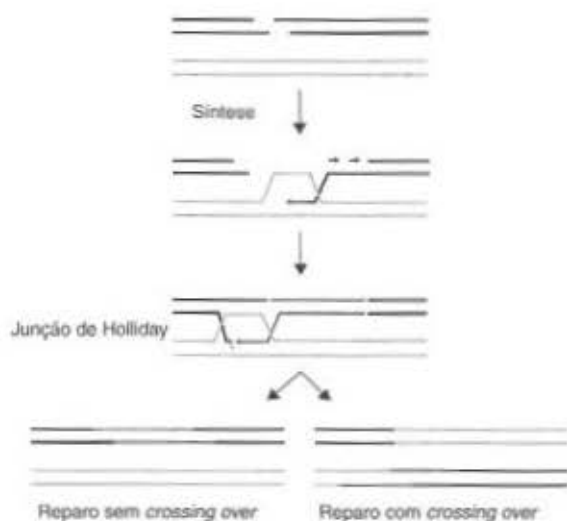
Uma das lesões mais graves em uma fita de DNA é a quebra da dupla-fita, seu não-reparo ou reparo incorreto pode acarretar em deleções, inversões, translocações e inserções de diferentes amplitudes. A célula pode lidar com este dano de duas formas: reparo por **ligação** ou por **recombinação homóloga**. Quando ocorre a quebra da dupla fita formam-se complexos protéicos nas extremidades expostas, cuja função é proteger o DNA de exonucleases e auxiliar no reparo. No caso da ligação, as extremidades são unidas sem o auxílio de nenhuma informação baseada em sequência (homologia), o que frequentemente resulta no surgimento de macrolesões.

Recombinação homóloga faz uso de informação sobre a homologia das extremidades para guiar corretamente o reparo, através de um intrincado mecanismo que utiliza como molde a mesma porção do DNA no cromossomo irmão. Os detalhes moleculares do processo de recombinação em si são atualmente pouco conhecidos, sabe-se que contam com a participação de diversos tipos enzimáticos, tais como DNA helicases, nucleases e recombinases (p.ex., RecA em *E. coli* ou seu homólogo Rad51 em eucariotos).

No início da recombinação homóloga as extremidades são desnaturadas e as fitas simples de DNA são protegidas por complexos protéicos específicos, que guiarão no processo de identificar uma região homóloga. Uma vez formado, este complexo núcleo-protéico, inicia-se o processo chamado de “invasão” da fita não-danificada homóloga à região lesionada. Esta fita homóloga é desnaturada, formando uma junção chamada de D-loop e a porção 3’ de uma extremidade do complexo núcleo-protéico servirá de “primer” para uma extensão mediada por DNA polimerase. Em seguida deve ocorrer a separação das fitas e a determinação dos pares, para a posterior ligação entre as fitas corretas. Para tal a fita recém sintetizada pode ser ejetada da porção invadida ou pode formar-se junções de Holliday, contendo a união de quatro duplas-hélices (formando uma “cruz”), e através da atividade de endonucleases as fitas são separadas, e a seleção das fitas a serem ligadas ocorre pelo pareamento das bases sintetizadas com a outra extremidade da quebra.

Apesar deste mecanismo ser guiado por homologia e regulado em diferentes níveis, durante o processo pode ocorrer a transferência de regiões entre os cromossomos (crossing-over), ou se o pareamento da fita a ser reparada ocorrer em uma região não totalmente homóloga, pode haver inserção de seqüências no local do reparo.

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam proteínas reguladoras deste mecanismo em humanos, sendo essenciais na manutenção da estabilidade genômica. Portadores de mutações nestes genes possuem uma propensão elevada ao câncer de mama. Este é um exemplo da importância deste mecanismo de reparo.



4.4. Síntese translesão

Durante eventos de replicação, um dano no DNA é capaz de bloquear a síntese, porém em determinadas situações uma célula necessita continuar a replicação a qualquer custo. Nestes casos, onde não há tempo para ocorrer o reparo por suas vias normais ou quando, por algum motivo, uma via de reparo não é possível (p.ex., *Xeroderma pigmentosum*), a maquinaria de replicação sofre modificações que relaxam os mecanismos de fidelidade da replicação e a forquilha de replicação prossegue através do dano, incorporando bases de maneira independente da fita molde, introduzindo mutações na fita sintetizada, passada a região do dano volta a atuar a replicação "fiel" à fita molde. Este processo biológico é chamado de **Síntese Translesão** ou **Síntese Permissiva**. Esta troca de "fidelidade" por "processividade" envolve o uso de polimerases permissivas a erros nos complexos replicativos, como a DNA polimerase η em humanos, e sua atividade sofre rígida regulação celular, ainda pouco compreendida, no entanto este controle parece ter participação de p53 e p21, conhecidas proteínas envolvidas na supressão de tumores, disparo da apoptose e parada do ciclo celular.

5. CARCINOGENESE

O processo de carcinogênese envolve interações complexas entre vários fatores, tanto exógenos (ambientais) quanto endógenos (genéticos, hormonais etc). A análise estatística das curvas de incidência de tumores humanos em função da idade sugere que 3 a 4 alterações genéticas "tipo mutação" são necessárias para desencadear leucemias, e 6 a 7 para carcinomas. Por sua vez, as observações histopatológicas e citogenéticas confirmam ser a história natural dos tumores espontâneos um processo de múltiplos eventos sucessivos, que determinam a subversão dos mecanismos usuais de controle da proliferação, garantindo vantagens seletivas à célula transformada.

As alterações que ocorrem em uma célula durante o processo de transformação maligna são de natureza **genética** (mutação) ou **epigenética** (alteração no padrão de expressão gênica decorrente de outros fatores que não mutação). Embora os teratocarcinomas (tumores de células germinativas) tenham origem epigenética, a maioria dos tumores tem origem genética envolvendo, portanto, mutações, frequentemente em interação com fatores epigenéticos.

Considerando a carcinogênese como um processo de múltiplas etapas, envolvendo várias alterações tipo mutação, estes erros teriam efeito cumulativo durante a vida do indivíduo até a expressão do fenótipo final.

5.1. Agentes carcinogênicos

Agentes mutagênicos são frequentemente carcinogênicos. Algumas substâncias agem de tal modo que é praticamente certo que a pessoa exposta a uma determinada dose venha a desenvolver câncer. É o caso do composto 2-naftilamina, usado na indústria química. Na Inglaterra, no início do século, todos os homens de uma fábrica que a destilavam desenvolveram câncer de bexiga. Do mesmo modo, o câncer de pulmão frequentemente se desenvolve após pelo menos 10 anos de intensa exposição ao fumo.

A incidência de leucemias em Hiroshima e Nagasaki aumentou, 5 anos após a explosão da bomba atômica, atingindo o pico após 8 anos.

Indivíduos portadores do vírus da hepatite B apresentam risco 200 vezes maior do que os não portadores de desenvolver hepatocarcinomas. Do mesmo modo, o vírus Epstein-Barr tem sido associado à etiologia do linfoma de Burkitt.

Os carcinógenos podem, portanto, ser de três tipos: carcinógenos químicos, radiações e vírus. O presente capítulo enfocará principalmente os carcinógenos químicos. As radiações induzem lesões no DNA e são relacionadas à transformação celular *in vivo* e ao aumento da frequência de certos tipos de cânceres humanos (câncer de pele pela radiação ultravioleta, leucemias e outros tumores pelas radiações ionizantes).

O papel do vírus no processo de carcinogênese não é bem conhecido, uma vez que decorre um tempo longo entre a infecção viral e o desenvolvimento do câncer. O vírus da hepatite B (vírus de DNA) teria também efeito promotor, pois induz resposta inflamatória crônica, levando ao aumento da atividade mitótica no fígado. Tanto os vírus de DNA como de RNA podem participar diretamente da transformação neoplásica.

Os agentes químicos de atuação **direta** são normalmente compostos eletrofílicos, isto é, reagem com regiões carregadas negativamente de outros compostos. A maioria, entretanto, age **indiretamente**, necessitando ser metabolizada para adquirir potencial carcinogênico. Neste caso, a conversão em carcinógeno ocorre pela introdução de centros eletrofílicos na molécula inativa. Essa ativação ocorre paradoxalmente em consequência da ação do sistema de desintoxicação do organismo, que tem por função tornar os elementos nocivos solúveis em água para que sejam excretados pela urina. O processo começa com uma série de reações oxidativas catalisadas por um conjunto de enzimas ligadas às membranas do retículo endoplasmático, pertencentes ao sistema citocromo P-450. Essas enzimas são capazes de oxidar compostos não reativos como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos,

produzindo epóxidos que são grupos muito reativos. Estes, em geral, são rapidamente hidrolisados em seus grupos hidroxilas que se ligam com ácido glicurônico ou outros grupos, produzindo compostos muito solúveis em água, que são excretados. Eventualmente esta reação é retardada e o composto intermediário age no organismo como carcinógeno. A ativação pode ocorrer por diferentes vias oxidativas que também envolvem o sistema citocromo P-450.

Os precursores são denominados carcinógenos e pertencem a três principais classes de substâncias: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, N-nitrosaminas e aminas aromáticas.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos estão presentes na exaustão de motores de automóveis a gasolina e fumaça de cigarro, podendo estar associados ao câncer de pulmão. A exposição a N-nitrosaminas pode resultar da inalação ou ingestão de compostos pré-formados no ambiente ou da nitrosação de aminas precursoras no organismo, estando relacionada ao câncer de esôfago. Aminas aromáticas estão também presentes na fumaça do cigarro.

O metabolismo do Benzo[a]pireno e outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos tem sido muito estudado em ensaios *in vitro* e *in vivo*. O produto carcinogênico foi identificado como hidrocarboneto aromático policíclico diol epóxido. O Benzo[a]pireno liga-se ao DNA e com maior eficiência em células epiteliais do que em fibroblastos. Entretanto, não foi observada correlação qualitativa entre o seu metabolismo em tecidos humanos e animais experimentais, apesar de apresentar níveis mais altos de ligação com DNA humano.

As aminas aromáticas podem ser hidrolisadas tanto na posição C do anel como em N exocíclico. As formas N-hidroxi são ativadas a metabólitos com capacidade de se ligar ao DNA por uma enzima dependente de acetilcoenzima A, enquanto que os compostos hidrolisados na posição C são considerados produtos de biotransformação. As aminas aromáticas são associadas ao câncer de bexiga urinária, embora seus níveis de ligação com o DNA nesse órgão sejam insignificantes.

6. SEQUÊNCIAS DE DNA POTENCIALMENTE ONCOGÊNICAS

A identificação de seqüências de DNA potencialmente oncogênicas somente foi possível a partir da década de 1980, graças à contribuição básica de duas linhas de pesquisa: a) o desenvolvimento de técnicas eficientes para a introdução de DNA exógeno em células de mamíferos, isto é, a transfecção mediada por DNA; b) o estudo de retrovírus, que permitiu a ca-

racterização de vírus como o do sarcoma de Rous de galinha, cujo potencial oncogênico é conferido pela inserção de genes homólogos aos celulares no genoma viral. Estes genes são homólogos aos oncogenes celulares ou proto-oncogenes que, presentes no genoma normal, estariam relacionados com a proliferação e diferenciação celular durante o desenvolvimento ontogenético. Portanto, o potencial oncogênico somente seria conferido a estes genes em consequência de alterações quantitativas ou qualitativas de sua expressão, determinadas por mutações pontuais, amplificação, rearranjo gênico ou deleções espontâneas ou induzidas por agentes ambientais. Os proto-oncogenes quando ativados a oncogenes agiriam de modo dominante, em contrapartida aos genes supressores de tumores, também chamados de anti-oncogenes recessivos. De um modo geral, a ativação de proto-oncogenes estaria mais intimamente associada aos eventos tipo mutações pontuais, translocações e inserções, enquanto que perdas de regiões ou mesmo de cromossomos inteiros levariam à oncogênese pela perda de genes supressores de tumores.

Os experimentos de transfecção de DNA demonstraram que existem pelo menos dois grupos de complementação entre os oncogenes quanto ao seu papel na transformação celular. A introdução de um único oncogene mostrou-se suficiente para transformar células de linhagens imortalizadas *in vitro*. Entretanto, para obtenção de resultado semelhante com células primárias, foi necessária a ação conjunta de, no mínimo, dois oncogenes, um responsável pela imortalização celular e outro pela transformação propriamente dita. O oncogene pode ainda transformar células previamente tratadas com agentes químicos e virais, evidenciando o envolvimento de diferentes agentes no processo de oncogênese.

A manipulação de oncogenes por técnicas de DNA recombinante permitiu a caracterização da diferença entre a forma ativa e a inativa do gene do carcinoma de bexiga urinária (*Ha-ras*) como sendo a substituição de uma guanina por uma timina no codon 12 do primeiro exon. De modo geral, os oncogenes da família *ras* parecem adquirir propriedade transformante por um mecanismo comum, que envolve mutações somáticas.

Em outras linhagens celulares estabelecidas a partir de sarcomas, glioblastomas, carcinomas e linfomas, foi observado aumento do nível de transcrição de oncogenes como *c-myc* e *N-myc*. Um dos mecanismos que pode determinar alterações deste tipo é o observado no linfoma de Burkitt, em que 3 tipos de translocações cromossômicas são observadas: t(2;8), t(8;14) e t(8;14), todas elas justapondo o gene *c-myc* a *locos* de imunoglobulinas.

A exacerbação da expressão de oncogenes poderia ocorrer como consequência da inserção de um retrovírus (não portador de oncogenes) no genoma da célula hospedeira, modificando sua regulação. As translocações e inserções cromossômicas podem desencadear a expressão exacerbada ou ectópica de determinados genes, em consequência de sua justaposição às sequências promotoras ou *enhancers* (estimuladoras de transcrição) ativas no tipo celular do qual o tumor se origina. Mais de dez oncogenes foram descritos em associação com mecanismos de desregulação desse tipo, principalmente em cânceres hematológicos, envolvendo sequências *enhancers* de imunoglobulinas e de receptores de linfócitos T.

Poucos são os casos descritos envolvendo outros tipos de sequências reguladoras. Um rearranjo cromossômico observado em adenomas de paratireóide, provavelmente uma inversão entre o braço longo e o curto do cromossomo 11, que leva à justaposição dos elementos reguladores da transcrição do hormônio da paratireóide ao oncogene *PRAD1* (que codifica uma proteína tipo ciclina, portanto relacionada à regulação do ciclo celular).

Outra possível consequência de rearranjos cromossômicos seria a fusão de genes diferentes determinando a síntese de proteínas quiméricas. A translocação t(15;17)(q22;q11.2-12), observada na leucemia promielocítica, funde a região NH₂-terminal de uma proteína tipo *zinc finger* à região COOH-terminal do alfa receptor para ácido retinóico (ARAR). O fator de transcrição quimérico retém os *zinc fingers* de ambas as moléculas, assim como o domínio ligante de ARAR, resultando na regulação aberrante dos genes envolvidos na diferenciação mielocítica.

Diversos genes associados às leucemias e linfomas já foram clonados a partir de pontos de quebra envolvidos em rearranjos cromossômicos. De um modo geral, eles estariam ligados a diferentes níveis de regulação de ativação da transcrição que são críticos para o controle do ciclo e da diferenciação celulares, podendo ser agrupados em: fatores de crescimento e seus receptores; fatores de transcrição; reguladores do ciclo celular, determinantes de diferenciação celular e da morte programada da célula (apoptose).

A outra classe de genes considerada importante na carcinogênese é a dos supressores de tumores. Tumores de origem embrionária como o de Wilms e o retinoblastoma (Rb) contribuíram grandemente para a caracterização de genes supressores. O gene Rb, mapeado no sítio da deleção do cromossomo 13 descrito nos retinoblastomas, codifica uma proteína que bloqueia a divisão celular quando presente em sua forma desfosforilada. Dentre outras candidatas a supressores

destacou-se a p53, encontrada mutada em alta frequência em tumores humanos, e que inibe a divisão celular pela indução da síntese de outra proteína (p21) que contribui para o bloqueio do ciclo em G1.

7. CARCINOGENESE EXPERIMENTAL: INICIAÇÃO E PROMOÇÃO TUMORAL

O estabelecimento de modelos experimentais para o estudo da carcinogênese utilizando roedores permitiu a definição de duas fases distintas do processo de carcinogênese: iniciação e promoção.

A **iniciação**, assim denominada por constituir a 1ª etapa do processo, é geralmente induzida por um potente agente mutagênico e é irreversível. Pode ser considerada como uma fase crítica, uma vez que a célula com a mutação permaneceria dormente até que um evento epigenético a revelasse. **Promoção** é a fase seguinte, com duração variável e representada por uma série de eventos reversíveis. No modelo experimental de tumorigênese epidérmica em camundongos, os animais são normalmente expostos a um carcinógeno, como o dibenzo[a,h]antraceno seguido por exposições sucessivas a um promotor (p.ex., um éster de forbol com o PMA). Após algum tempo surgem papilomas (lesões benignas) na pele do animal e alguns deles desenvolvem carcinomas (lesão maligna). A iniciação tem sido correlacionada à ativação principalmente do oncogene *Ha-ras*. No camundongo, o agente mutagênico pode ser substituído pela presença do oncogene *v-Ha-ras* (forma ativada do oncogene). 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) e nitrossametil uréia (NMU) induzem tumores mamários em roedores. No caso específico do DMBA foi demonstrado que a droga ativa o gene *c-Ha-ras* pela indução, uma transição de A → T no codon 61, tanto em ratos quanto em camundongos. Entretanto, o DMBA pode também provocar o aparecimento de hiperplasias mamárias não associadas à ativação daquele oncogene. Outros mutágenos também atuam como iniciadores sem a indução de mutação neste oncogene. As etapas iniciais da carcinogênese, em certos sistemas experimentais, podem ocorrer em frequências mais altas do que seria esperado para mutações pontuais.

O papel do promotor é menos conhecido. Um dos efeitos do PMA é a ativação da proteína quinase C que, entre outras coisas, ativa a transcrição de uma série de genes, incluindo os proto-oncogenes *c-myc*, *c-fos* e *c-sis*. A correlação de *v-fos* e *v-Ha-ras* com o processo de transformação já foi demonstrada. A promoção pode ser também obtida sem a presença de ésteres de forbol. Em camundongos, a lesão da pele previamente tratada com carcinógenos induz o aparecimento de carcinomas.

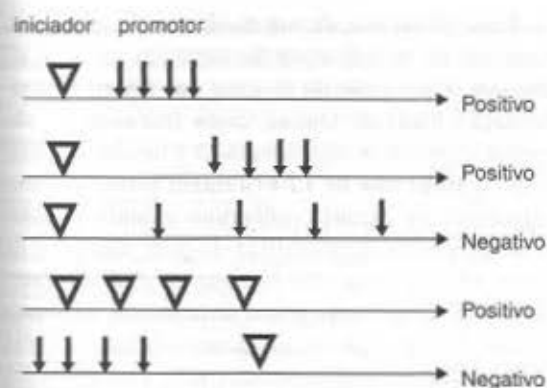


Figura 1. Possíveis esquemas de exposição a agentes iniciadores e promotores de câncer e seus resultados.

A promoção compreenderia, pelo menos, dois mecanismos independentes: a) ativação gênica e b) atividade mitótica. Alguns compostos químicos não mutagênicos que atuam como carcinógenos em animais são indutores de proliferação celular. A indução de proliferação celular acelera a expansão clonal de uma célula que tenha eventualmente sofrido mutação, aumentando o número de células alteradas e, portanto, a probabilidade de que outros eventos dêem seqüência ao processo de carcinogênese.

No modelo de duas etapas da carcinogênese pode-se concluir que o carcinógeno iniciador ativaria proto-oncogenes, enquanto que o promotor de tumor estaria relacionado à indução da expressão destes genes, crescimento das células alteradas e aumento da expressão de outros genes que complementam a função do oncogene ativado.

8. PROGRESSÃO TUMORAL

A maioria dos tumores tem origem unicelular e a expansão clonal desta célula inicial dá origem a uma população que apresenta vantagens quanto a sua capacidade proliferativa em relação às demais. Esta população celular exibe baixa estabilidade genética, e novos mutantes são produzidos com maior freqüência do que em uma população normal. A maioria destes será eliminada, mas alguns, com vantagens seletivas adicionais, serão mantidos, dando origem a novas subpopulações de células tumorais. A **progressão tumoral** envolve ciclos sucessivos de mutação e seleção. Em tumores endócrinos, por exemplo, inicialmente pode haver dependência de estímulos hormonais para o crescimento, que desaparece com a progressão. É comum que o tumor, à medida que se torna mais maligno, mostre alterações metabólicas e morfológicas interpretadas como perda de diferenciação.

Segundo o conceito de **progressão tumoral**, durante seu desenvolvimento, o tumor sofre modificações em suas características fenotípicas, adquirindo comportamento cada vez mais agressivo. Além da expansão da massa tumoral, há invasão dos tecidos adjacentes e, posteriormente, estabelecimento de metástases distantes. As etapas individuais da progressão ocorrem ao acaso, assim, o tempo e a seqüência dos eventos podem variar de um tumor para outro.

9. POTENCIAL CARCINOGENICO DE COMPOSTOS QUÍMICOS

Vários testes foram criados para avaliar o potencial mutagênico de agentes químicos e físicos, utilizando diferentes sistemas biológicos, desde bactérias até células humanas, *in vivo*. Do mesmo modo, é importante a avaliação do potencial carcinogênico desses agentes, embora os testes específicos para isso sejam limitados. Os roedores têm sido grandemente empregados, principalmente na avaliação de compostos fabricados pelo homem. Estes testes são demorados, caros e fornecem dados nem sempre válidos para a espécie humana. Um dos problemas é a dificuldade em se estabelecer a equivalência entre as doses de testes e aquelas a que estão expostos os humanos, ou, ainda, a interpretação das respostas em relação às diferenças biológicas entre as espécies. Os estudos epidemiológicos contribuem para a avaliação da carcinogenicidade em humanos. A estimativa do risco para o homem pode ser feita por um índice denominado **HERP** (*Human Exposure/Rodent Potency*), ou seja, exposição humana/potência em roedores, que combina os dois tipos de resultados.

Deve-se considerar ainda que, além dos poluentes, introduzidos artificialmente no ambiente, os seres vivos estão expostos aos carcinógenos naturais, provavelmente em grau muito mais elevado. Como exemplo podem-se citar pesticidas sintetizados espontaneamente pelas plantas ingeridas pelo homem, presentes em concentrações elevadíssimas e que são tão ou mais carcinogênicos quanto os artificiais.

10. PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER

A incidência de tumores reflete as condições ambientais e as deficiências intracelulares nos mecanismos de replicação, recombinação e reparo de DNA. Algumas condições genéticas determinam maior susceptibilidade ao desenvolvimento de tumores. Fibroblastos de pele de indivíduos com **xeroderma pigmentoso** mostraram-se hipersensíveis

à mutação e à toxicidade induzidas por radiação ultravioleta e não pelo raio X. Essas observações deram suporte à correlação da doença com deficiência no sistema enzimático de reparo por excisão de nucleotídeos, processo que requer, pelo menos, sete diferentes produtos gênicos. As células destes indivíduos acumulam dímeros de pirimidina em seu DNA e o alto índice de mutações leva-os a desenvolverem severas lesões na pele, que incluem o câncer. Outras síndromes, que também afetam o reparo do DNA ou a sua replicação, como a **anemia de Falconi**, **ataxia-telangiectasia** e a **síndrome de Bloom**, predispoem seus portadores aos vários tipos de câncer.

Estas situações, de um modo geral, favorecem aumentos na taxa de mutação somática, gerando alterações sequenciais do genoma que levam à transformação maligna. Outras, cujos mecanismos são menos conhecidos, são associadas a tumores específicos. A **síndrome de Li-Fraumeni** predispoem seus portadores aos tumores endócrinos e estaria relacionada a mutações germinativas do gene supressor de tumor p53. No caso dos tumores de mama, observa-se que um pequeno grupo de mulheres apresenta grande predisposição ao seu desenvolvimento. Estes casos são denominados hereditários e estariam associados às mutações no gene BRCA 1 ou 2.

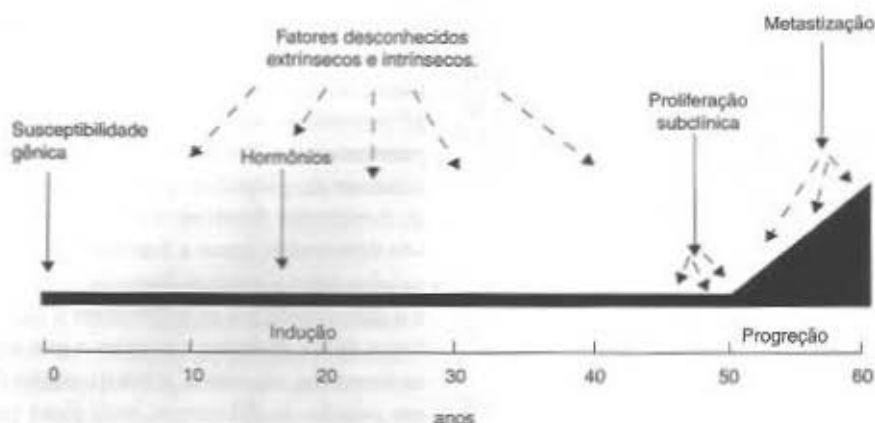


Figura 2. Prováveis eventos na biologia do câncer.

11. BIBLIOGRAFIA

- AHMED M.; RAHMAN, N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene*, v.25, n.43, p.5906-5911, 2006.
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J.D. *Biologia molecular da célula*, 4.ed. New York & London: Garland Publishing Inc., 2004.
- AMES, B.N.; GOLD, L.S. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science*, v.249, p.970-971, 1990.
- AUTRUP, H. Carcinogen metabolism in cultured human tissues and cells. *Carcinogenesis*, v.11, p.707-712, 1990.
- AVERS, C. J. *Genetics*, 2.ed. D. Van Nostrand Co., 1980.
- BARNES, D.E.; LINDAHL, T.; SEDGWICK, B. DNA repair. *Curr. Opin. Cell Biol.*, v.5, p.424-33, 1993.
- DRAKE, J.W. Spontaneous mutation. *Annu. Rev. Genet.*, v.25, p.125-46, 1991.
- EPPINK, B.; WYMAN, C.; KANAAR, R. Multiple interlinked mechanisms to circumvent DNA replication roadblocks. *Experimental Cell Research*, v.312, p.2660-2665, 2006.
- ESSERS J.; VERMEULEN W.; HOUTSMULLER A.B. DNA damage repair: anytime, anywhere? *Curr Opin Cell Biol.*, v.18, n.3, p.240-246, 2006.
- GIERL, A.; FREI, M. Eukariotic transposable elements with short terminal inverted repeats. *Curr Opin. Genet. Develop.*, v.1, p.494-497, 1991.
- HANAWALT, P.; SARASIN, A. *Cancer-prone hereditary diseases with DNA processing abnormalities*. Trends in Genetics, v.2, p.124-126, 1986.
- HOEIJMAKERS, J. H. Nucleotide excision repair I: from *E. coli* to yeast. Trends in Genetics, v.9, p.173-177, 1993.
- HOEIJMAKERS, J. H. Nucleotide excision repair II: from yeast to mammals. Trends in Genetics, v.9, p.211-217, 1993.
- KAPLAN, J. C.; DELPECH, M. *Biologie Moléculaire et Médecine*. Flammarion Médecine-Sciences, France, 1989.
- KARP, G. *Biologia celular e molecular: conceitos e experimentos*. São Paulo: Editora Manole, 2005.
- LAND, H.; PARADA, L.F.; WEINBERG, R.A. Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. *Science*, v.222, p.771-7, 1983.

- LEWIN, B. *Genes V Oxford*. NY: Oxford University Press, 1990.
- LODISH, H.; BALTIMORE, D.; BERK, A.; MATSUDAIRA, P.; ZIPURSKY, S.L.; DARNELL, J. *Molecular Cell Biology*. Oxford: Scientific American Books Inc., 2005.
- MODRICH P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. *J Biol Chem.*, v.281, n.41, p.30305-30309, 2006.
- NAKABEPPU, Y.; SAKUMI, K.; SAKAMOTO, K.; TSUCHIMOTO, D.; TSUZUKI, T.; NAKATSU, Y. Mutagenesis and carcinogenesis caused by the oxidation of nucleic acids. *Biol Chem.*; v.387, n.4, p.373-379, 2006.
- NOWELL, P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, v.194, p.23-28, 1976.
- REDDY, A.L.; FIALKOW, P.J. Influence of dose of initiator on two-stage skin carcinogenesis in Balb/c mice with cellular mosaicism. *Carcinogenesis*, v.9, p.751-754, 1988.
- REEDS, H.; GILLETTE, T.G. Nucleotide excision repair and the ubiquitin proteasome pathway – do all roads lead to Rome? *DNA Repair*, v.4/6, n.2, p.149-156, 2007.
- VARMUS, H. *Genes and the Biology of Cancer*. New York: Cientific American Library, 1993.
- VOET, D.; VOET, J.G. *Biochemistry*. NY: John Wiley & Sons, 2004.
- VOLGENSTEIN, B.; KINZLER, K. . *The multistep nature of cancer*. Trends in Genetics., v.9, p.138-141, 1993.
- WEINSTEIN, I.B. Current concepts and controversies in chemical carcinogenesis. *J. Supramolec. Struct. Cell. Biochem.*, v.17, p.99-112, 1981.
- ZUR HAUSEN, H. Viruses in human cancer. *Science*, v.254, p.1167-1173, 1991.

Toxicologia da Reprodução

Ione Pellegatti Lemonica

SUMÁRIO

- | | |
|--|---|
| 1. Introdução | 5. Testes de toxicidade pré-natal |
| 2. Toxicidade pré-natal (embriofetotoxicidade) | 6. Testes de toxicidade sobre a reprodução |
| 3. Exposição a agentes químicos | 7. Classificação das substâncias químicas |
| 3.1. Organismo materno | 8. Extrapolação dos resultados experimentais para o homem |
| 3.2. Placenta | 9. Bibliografia |
| 3.3. Organismo embriofetal | |
| 4. Períodos de sensibilidade aos teratógenos | |
-

1. INTRODUÇÃO

Entre os mamíferos, a reprodução constitui um processo complexo, prolongado e que envolve várias etapas, tornando-se, desta forma, vulnerável a interferências ambientais ou à influência de vários agentes incluindo substâncias químicas.

A reprodução dos mamíferos, dentre eles o homem, é um processo cíclico constituído de várias fases, as quais se dividem em quatro estágios diferenciados que correspondem às etapas do desenvolvimento pré e pós-natal, o amadurecimento sexual e o acasalamento. Sendo assim, pode-se considerar que um ciclo completo de reprodução inicia-se com a produção de gametas e só é considerado satisfatoriamente concluído, após avaliação da capacidade do indivíduo em gerar novos indivíduos.

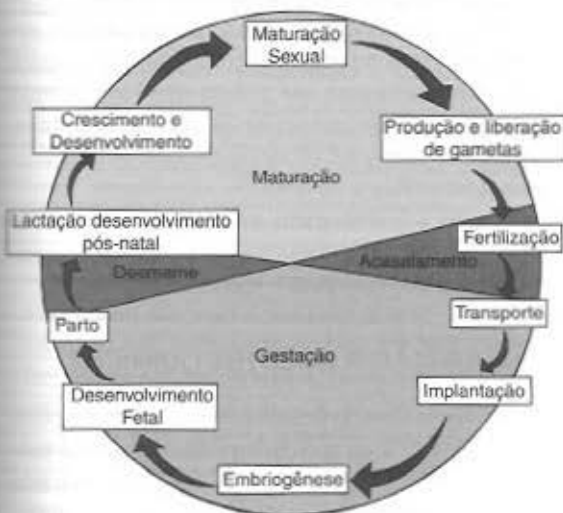


Figura 1. Ciclo reprodutivo de mamíferos.

Diversos estágios do ciclo reprodutivo podem ser observados na Figura 1 devendo-se destacar que estes são similares em indivíduos machos e fêmeas, exceto na produção de gametas que ocorre na fase pós-natal para os indivíduos do sexo masculino e durante o desenvolvimento intra-uterino para os do sexo feminino. Nas fêmeas, os oócitos primários são formados no período pré-natal, assim permanecendo até sua maturação final, ou seja, antes de serem liberados.

No ciclo reprodutivo dos mamíferos, pode-se verificar que à cada fase estão relacionados vários eventos e que cada uma das diferentes fases pode ser modificada pela exposição a agentes químicos.

Tabela 1. Eventos relacionados a cada fase do ciclo reprodutivo – ECETOC, 2002.

Fase	Eventos
Maturação sexual	Libido Comportamento sexual e acasalamento Função endócrina
Produção e liberação de gameta	A produção pós-natal de gametas ocorre apenas em machos. Nas fêmeas os oócitos primários são formados no período pré-natal assim permanecendo até sua maturação final antes de serem liberados.
Fertilização e desenvolvimento embrionário inicial (pré-implantação)	Manutenção do espermatozoide após a cópula Fertilização Clivagem Blastômeros → Mórula
Transporte do zigoto	Zigoto → mórula → blastocisto
Implantação	Implantação do blastocisto no 6º dia de gestação Estado hormonal materno (progesterona, estrogênio) Desenvolvimento da placenta Sobrevivência das implantações
Embrionogênese	Sobrevivência do embrião Crescimento e diferenciação Desenvolvimento dos órgãos
Desenvolvimento fetal	Sobrevivência dos fetos Crescimento e diferenciação Função de órgãos e sistemas
Parto	Comportamento maternal Duração do parto, distúrcia Cuidados com a prole
Desenvolvimento pós-natal (antes e após o desmame)	Sobrevivência Peso ao nascimento, crescimento Função de órgãos e sistemas Função hormonal Função imunológica Função dos Sistemas Nervosos Central e Periférico Distância anogenital (em animais) Desenvolvimento (normalidade da genitália externa, abertura vaginal, citologia de esfregaço vaginal) Descida de testículo, separação de prepúcio, produção de espermatozoides

Podemos agrupar os agentes químicos quanto aos seus efeitos adversos sobre o ciclo reprodutivo em duas principais categorias:

- substâncias que atuam sobre o desenvolvimento da prole, interferindo com seu desenvolvimento intra-uterino;

- substâncias que alteram a capacidade ou a habilidade reprodutiva de indivíduos do sexo masculino e/ou feminino.

2. TOXICIDADE PRÉ-NATAL (EMBRIOFETOTOXICIDADE)

Após a fecundação, para que o conceito tenha um desenvolvimento normal, são necessários dois fatores: o meio ambiente intra-uterino e a herança genética adequada. É da harmonia entre esses dois fatores que seu desenvolvimento se processa. Embora a humanidade tenha sempre se preocupado com o nascimento de indivíduos malformados, este fato vem sendo relatado ao longo da história sempre associado às lendas, às intervenções ora satânicas ora divinas ou à hibridização de espécies. O conceito era considerado como um ser protegido pelo útero materno e a placenta como barreira inviolável a qualquer agente externo.

O primeiro relato experimental, de caráter científico, visando correlacionar fatores externos ao aparecimento de malformações data da segunda metade do século XVIII, quando Etienne e Isidore Geoffroy St. Hilaire, submetendo ovos embrionados a aumentos ou diminuições de temperatura, obtiveram embriões de galinha com diversos graus de malformações. Entretanto, somente nos anos 1930 a 1940, quando as escolas de Giroud, na França, e Warkany, nos Estados Unidos, realizaram os primeiros experimentos com embriões de mamíferos, foi demonstrado que substâncias químicas exógenas administradas a fêmeas durante o período da gestação podiam levar a importantes alterações no desenvolvimento embrionário.

Nos anos de 1960, a tragédia da talidomida, introduzida no mercado como sedativa e hipnótica e utilizada para diminuir a náusea e o vômito durante a gestação, levou ao nascimento de crianças malformadas na Alemanha e na Inglaterra e impôs a Teratologia como uma ciência de absoluta importância, seja teórica ou prática, diante da opinião pública. Pela primeira vez, foi possível associar, de maneira inequívoca, a malformação no homem com um fator exógeno determinante, pois as malformações produzidas pela talidomida eram severas e puderam ser reconhecidas imediatamente. A talidomida é hoje uma das drogas mais estudadas no campo de teratologia, sendo as alterações dos membros, características da exposição embrionária à droga.

Embora recente como ciência, a teratologia possui hoje ramos diferentes de pesquisa que se inter-relacionam e fornecem subsídios que permitem avaliar de ma-

neira mais segura a exposição embrionária aos agentes exógenos, sejam eles químicos, físicos ou biológicos.

Apesar do avanço das pesquisas nestas últimas décadas, apenas 30 a 35% das causas das malformações humanas podem ter suas causas esclarecidas, em face da grande dificuldade de se recuperar a história pregressa do paciente e também do fato de a grande maioria dos casos de malformações estar relacionada a vários fatores intercorrentes. Atualmente, as anomalias congênitas são classificadas como **malformações**, anormalidade anatômica persistente, fora dos limites biológicos, que podem afetar a sobrevivência ou capaz de induzir alterações no crescimento, fertilidade ou longevidade de um indivíduo e **variações**, quando a alteração do processo normal do desenvolvimento não leva ao comprometimento de função geral ou específica, do desenvolvimento pós-natal ou à letalidade do indivíduo.

Dentre os agentes que apresentam grande periculosidade para o conceito, devido à facilidade de serem introduzidos no organismo materno e à maneira diversa e múltipla com que podem entrar em contato com a gestante, encontram-se os agentes químicos, tais como os fármacos, os agroquímicos, os contaminantes ambientais e os aditivos alimentares. Entretanto, dentre a imensa gama de substâncias químicas conhecidas, apenas poucas dezenas são, comprovadamente, teratogênicas para o homem.

3. EXPOSIÇÃO A AGENTES QUÍMICOS

O efeito tóxico de uma substância química pode ocorrer durante todo o ciclo reprodutivo de um mamífero, inclusive da espécie humana e, dependendo da fase em que ocorrer essa exposição, as consequências serão diversas.

Para se avaliar o real efeito tóxico da exposição pré-natal a um determinado agente químico, é preciso lembrar que o processo cinético materno pode estar modificado e que deve-se levar em consideração, não somente o organismo materno, e sim uma nova unidade denominada unidade materno-placentária-fetal.

3.1. Organismo materno

O organismo materno, durante o período de gestação, tem sua volemia aumentada em até 35%, o que modifica a distribuição de substâncias químicas. Dependendo da via de administração, a própria absorção pode estar modificada; nas substâncias administradas por via oral, por exemplo, a absorção pode estar alterada com a diminuição da mobilidade do

trato gastrointestinal. As alterações da distribuição e absorção podem levar também a uma eliminação diferente dos padrões normais para a substância.

Durante o período de gestação, os níveis aumentados de progesterona podem, causando proliferação do retículo endoplasmático de superfície lisa dos hepatócitos, estimular enzimas celulares e, conseqüentemente, aumentar a metabolização de substâncias químicas que, por sua vez, altera sua toxicidade, aumentando-a ou diminuindo-a, dependendo do metabólito formado.

3.2. Placenta

As trocas de substâncias entre o organismo materno e o conceito se fazem através da placenta, que se forma logo após a nidação do embrião, por invasão e proliferação das células do trofoblasto. À medida que o conceito se desenvolve e, portanto, requer maiores trocas de substâncias com o organismo materno, a placenta vai sofrendo modificações, tais como diminuição da espessura e aumento da área de suas vilosidades, vindo a funcionar não somente como pulmão, rins e fígado do conceito, como também armazenando e metabolizando substâncias importantes para o seu desenvolvimento.

Os agentes químicos que apresentam características necessárias para transpor outras membranas atravessam também a barreira placentária. Assim, substâncias com peso molecular até 600 transpõem facilmente a placenta e as com peso molecular entre 600 e 1.000 o fazem também, porém, com maior dificuldade. Portanto, a maioria das substâncias químicas passa pela placenta através de simples gradiente de concentração. Pode-se avaliar a passagem de uma substância, da circulação materna para o conceito, utilizando-se a seguinte expressão:

$$R = \frac{K \cdot A (C_m - C_f)}{X}$$

onde R representa o grau de transferência da substância, K a constante de difusão da substância, A a área de superfície da membrana placentária, C_m a concentração da substância no sangue materno, C_f a concentração da substância no sangue fetal e X a espessura da placenta. Além do peso molecular, interferem com a passagem, entre outras propriedades, a lipossolubilidade, grau de ionização e ligação com proteínas plasmáticas.

A passagem das substâncias pela placenta se faz principalmente por difusão lipídica, mas algumas passam por difusão facilitada, transporte ativo ou pinocitose.

3.3. Organismo embrionário

Quando uma gestante é exposta a um agente químico, o organismo embrionário não é o alvo primário e sim secundário da substância em questão, e seu efeito sobre esse organismo vai depender de uma série de fatores que serão discutidos a seguir.

4. PERÍODOS DE SENSIBILIDADE AOS TERATÓGENOS

Durante o período de gestação, a exposição materna a um agente químico tóxico pode levar a respostas diversas e seu efeito final variar desde a morte até o nascimento de um indivíduo normal (Figura 1). Essa variação de resposta se deve ao fato de que o efeito embriofetotóxico de uma substância química está diretamente regulado por alguns princípios básicos:

1. A resposta ao agente teratogênico é amplamente dependente do genótipo do embrião. A cortisona, por exemplo, quando administrada a camundongos e ratos, durante o período de prenhez, pode causar 100% de palatosquise na prole de camundongos e nenhum efeito em ratos. A talidomida, que induziu malformações tão drásticas no homem, coelhos e macacos, não apresentou o mesmo efeito quando administrada a ratos e camundongos.

Dentro da mesma espécie pode-se encontrar sensibilidade diferente a um mesmo teratogênico. Essa diferença de sensibilidade intra e interespecífica faz com que, apesar das inúmeras pesquisas na área, poucas substâncias tenham sido reconhecidas até o momento como teratogênicas para o homem (Tabela 2).

a - A dosagem de chumbo necessária para alcançar esses níveis no sangue é dependente da via de exposição. Geralmente humanos são expostos ao chumbo através de uma combinação de exposições inalatória e oral.

b - A dose associada aos efeitos adversos não é ainda bem estabelecida.

2. A resposta ao agente teratogênico varia dependendo do estágio de desenvolvimento atingido pelo conceito. A exposição a um mesmo agente teratogênico pode levar a respostas diferentes para o lado do conceito, no que diz respeito à frequência ou mesmo à anomalia produzida. Assim, a exposição materna ao vírus da Rubéola nos dois primeiros meses de gestação leva ao nascimento de indivíduos com malformações ópticas e cardíacas, enquanto que, quando a exposição ocorre no terceiro mês de gestação, leva à gênese de malformações óticas.

Tabela 2. Principais agentes tóxicos para o desenvolvimento intra-uterino para a espécie humana.

Agente	Uso	Dose tóxica para o desenvolvimento	Efeitos Adversos
13-sex ácido retinóico	Tratamento de acne cística	0,4 – 1,5 mg/kg/dia	Malformações craniofaciais e cardiovasculares, déficit intelectual.
Aminopterina	Folato antagonista	1-2 mg/kg/dia	Aborto, defeitos craniofaciais e do sistema nervoso central, retardo de crescimento.
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Anti-hipertensivo	Doses terapêuticas (difere a cada indivíduo)	Morte fetal, prematuridade, oligohidramnios, retardo de crescimento, hipotensão, falência renal.
Fumo (cigarros)	Estimulante	>20/dia	Retardo de crescimento, defeitos faciais.
Derivados cumarínicos	Anticoagulante	Doses terapêuticas (difere a cada indivíduo)	Defeitos faciais, anomalias de membros, retardo de crescimento, alterações respiratórias neonatais.
Ciclofosfamida	Antineoplásico	4 mg/kg/dia	Defeitos de membros e faciais.
Dietilestilbestrol	Estrógeno sintético	0,1-3 mg/kg/dia	Malformações do trato reprodutivo, câncer vaginal.
Difenilhidantoína	Anticonvulsivante	8 mg/kg/dia	Defeitos craniofaciais, retardo de crescimento, perda fetal, déficit intelectual.
Etretinato	Tratamento da psoríase	0,5-1 mg/kg/dia	Defeitos nos membros, ouvidos, coração e timo.
Chumbo	Contaminante ambiental	10-15 µg/dl de sangue ^a	Aborto, retardo de crescimento, déficit neurocomportamental.
Lítio	Transtorno bipolar	3-5 mg/kg/dia	Defeitos cardíacos.
Metilmercúrio	Contaminante ambiental	10 µg/kg/dia ^b	Defeitos do sistema nervoso central.
Penicilamina	Quelante	20 mg/kg/dia	Defeitos de tecido conjuntivo
Bifenilpoliclorados	Contaminante ambiental	---	Retardo de crescimento, hiperpigmentação, déficit neurocomportamental ^b .
Talidomida	Sedativo/hipnótico	0,7-3 mg/kg/dia	Malformações estruturais (particularmente redução e defeitos de membros e orelhas).
Ácido Valpróico	Anticonvulsivante	5-10 mg/kg/dia	Defeitos de fechamento de tubo neural.

O período de gestação pode, com relação à sensibilidade a agentes teratogênicos, ser dividido em três estágios diferentes. O primeiro estágio compreende o período que vai desde a fecundação até a implantação do blastocisto e é também chamado de período do "tudo ou nada". Neste período, que no homem vai até o 17.º dia de gestação e no rato, coelho e camundongos até o 5.º dia, aproximadamente, encontra-se o embrião com células totipotentes, em divisão, sem que haja acréscimo citoplasmático. É neste período que, dependendo do número de células atingidas pelo agente teratogêno, ocorre ou a reposição das células atingidas por células normais e como produto final da

exposição um indivíduo normal ou, se atingido em grande número de células, a embriofetalidade.

Após implantado, o embrião inicia uma fase delicada, com intensa proliferação celular, movimento e deslocamento de massa celular e complicados sistemas de interação núcleo/citoplasma e intercelulares. Inicia-se então o chamado período organogênico, fase mais suscetível à ação de agentes teratogênicos e único período teratogênico da gestação. Nesse período de 2.ª a 8.ª semanas de gestação, na espécie humana, a exposição materna aos agentes teratogênicos leva ao aparecimento de malformações na prole. A sensibilidade do organismo varia dependendo da

espécie e, dentro da mesma espécie, encontram-se diferenças conforme o agente teratogênico. O tipo de malformação depende ainda da fase evolutiva do embrião e da afinidade do agente químico pelo tecido embrionário, sendo que para cada espécie existem períodos diferentes de sensibilidade.

Cessado o período embrionário inicia-se o período fetal, caracterizado pela diferenciação histológica e funcional dos diferentes órgãos e aparelhos, além

de um notável crescimento ponderal do concepto. Agentes teratogênicos administrados à mãe, nesse período da gestação, não levam ao aparecimento de malformações, mas podem indubitavelmente interferir com processos de proliferação celular que resultam em alterações funcionais de importantes sistemas, tais como Sistema Nervoso Central, Sistema Imunitário ou Sistema Endócrino, além de causar retardo geral de desenvolvimento.

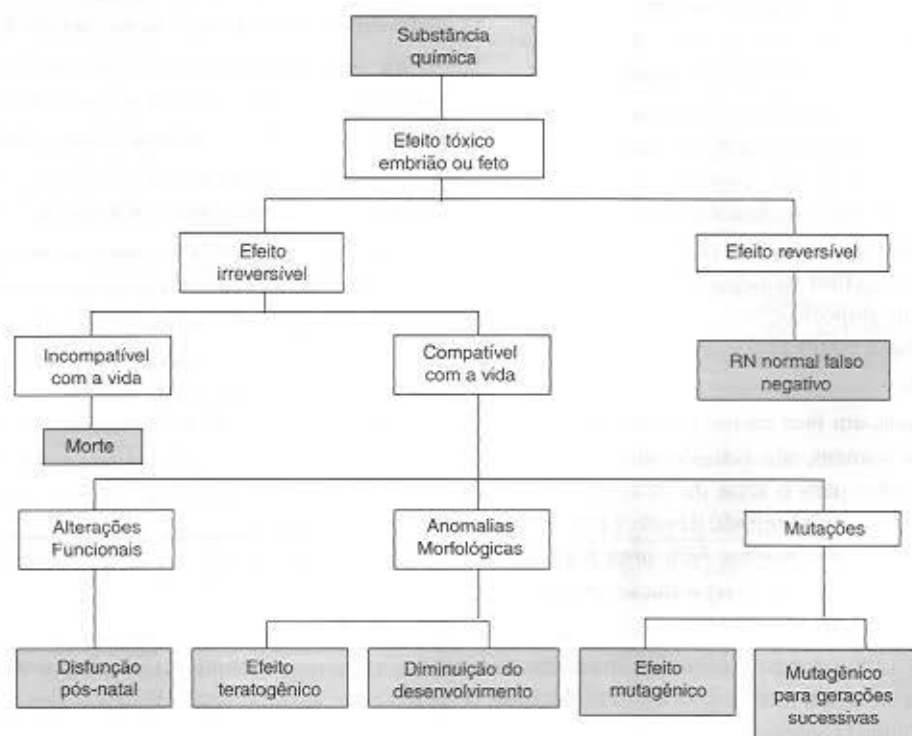


Figura 2. Resultados finais da exposição materna aos agentes químicos durante o período de gestação.

3. A terceira lei da Teratologia diz que os efeitos finais de um agente nocivo podem aparecer na forma de malformações; déficit funcional, retardo de desenvolvimento geral ou específico ou letalidade, dependendo do estágio de desenvolvimento no qual se encontra o concepto no momento da exposição.

Todas essas considerações são de grande importância na determinação do efeito teratogênico de uma substância química. Dos numerosos dados experimentais acumulados até o momento sobre agentes teratogênicos de várias naturezas, pode-se inferir um conceito válido para todos os testes de teratogenicidade, ou seja, o de **dose limite** e de **dose dependência**. Geralmente, existe para cada agente teratogênico uma dose limite abaixo da qual não se manifesta nenhum efeito embriotóxico ou dismorfogênico e a partir da qual o percentual de indivíduos

malformados aumenta em função da dose. Além do efeito dismorfogênico, pode-se manifestar também efeito letal, cuja incidência cresce com o aumento da dose até tornar-se o efeito mais importante, mascarando inclusive, o efeito teratogênico.

Naturalmente, nem sempre se atinge o nível teratogênico da substância. Existem substâncias dotadas de baixo poder embriofetotóxico, que podem afetar a mãe causando-lhe a morte, sem qualquer efeito para o concepto. No entanto, há substâncias altamente embriofetotóxicas que, com mínima elevação da dose teratogênica, leva à letalidade do concepto.

Outro fato que determina o aparecimento de efeito embriofetotóxico de uma substância química é a interação entre esta substância e outros fatores que incidem sobre o organismo materno, tais como estado nutricional, fatores ambientais, idade materna, estresse, tabagismo, alcoolismo etc.

5. TESTES DE TOXICIDADE PRÉ-NATAL

Visto que um dos principais objetivos dos testes de toxicidade pré-natal, também denominados de toxicidade do desenvolvimento ou de teratogenicidade é o de evidenciar possível risco de substâncias químicas para o homem, esses testes são realizados prevalentemente sobre embriões de mamíferos. A escolha dos animais de experimentação é muito importante, pois os resultados podem variar dependendo da espécie. São úteis os animais que possuem período de gestação curto e prole numerosa.

O coelho (*Lagomorpha*), o rato e o camundongo (*Rodentia*) são as espécies mais utilizadas. A legislação vigente prevê que os testes de teratogenicidade devem ser realizados em duas espécies diferentes de animais, sendo que o coelho, pela sua elevada sensibilidade aos agentes teratogênicos para o homem, é praticamente imposto como obrigatório, restando ao pesquisador a escolha de outra espécie no âmbito dos roedores.

Os macacos, em face de sua proximidade filogenética com o homem, são considerados os animais mais apropriados para o teste de teratogenicidade; porém seu uso é muito limitado devido à dificuldade de repetição de experimentos com uma população homogênea, à dificuldade de reprodução em cativeiro, além do custo elevado.

O rato, o camundongo e o coelho possuem em comum características anatômicas e embriológicas, quais sejam: útero bicórnio, no qual os sítios de implantação se distribuem regularmente, número de filhotes elevado (cerca de 11 por gestação para o rato e camundongo e 7 a 8 para o coelho), a placenta do tipo hemocorial, como no homem e a possibilidade da realização de controle adequado da população em laboratórios. Existem, entretanto, algumas diferenças em seus anexos embrionários que devem ser consideradas, pois podem vir a desempenhar um papel importante na gênese das malformações congênitas. Esses animais caracterizam-se por apresentar o saco vitelino não somente como uma estrutura transitória, como no homem e nos primatas, mas como uma estrutura que participa ativamente da nutrição embrionária formando a chamada "placenta vitelina", cuja funcionalidade pode ser alterada por substâncias (p.ex., azul de Trypan) e estar relacionada com a gênese de graves malformações congênitas.

Além do animal utilizado, deve-se levar em consideração a linhagem utilizada nos experimentos, tendo-se em vista a possibilidade de variação

de sensibilidade dentro da mesma espécie, conforme referido anteriormente. Quando há possibilidade de escolha dentro de uma mesma espécie de cepas *imbred* ou *random bred*, é preferível optar-se pela *random bred*, devido à maior heterogeneidade genética, sobretudo em provas de teratogenicidade, nas quais o produto é totalmente desconhecido. O uso de linhagens "imbred" é preferido quando se deseja estudar um tipo particular de malformação, observado com alta frequência naquela linhagem.

As agências normativas internacionais estabelecem, de acordo com o produto a ser testado, protocolos a serem elaborados que resumem testes chamados de 3 segmentos e que abrangem todos os períodos do ciclo evolutivo (Figura 3).

A escolha da dose a ser administrada é um outro atributo que deve ser estudado cuidadosamente nos protocolos experimentais. Devido à diferença de sensibilidade dos animais, as doses requeridas pelas Agências Normativas devem corresponder à uma dose mínima, com a qual não sejam observados efeitos tóxicos na mãe ou no conceito, e que corresponda à dose de exposição ou à dose de ingestão diária, ou ainda à dose terapêutica, para o homem, dependendo do produto químico estudado e uma dose máxima que corresponda à dose a partir da qual comecem a aparecer sinais leves de intoxicação materna. Uma terceira dose intermediária, situada entre essas duas, permite maiores informações a respeito da curva dose-resposta. O uso de doses que levam ao aparecimento de sintomas acentuados de intoxicação não é recomendado, pois não nos permitiria concluir se as possíveis alterações apresentadas pelos conceitos seriam devidas à ação embriofetotóxica da substância em estudo ou às alterações na homeostase materna causadas pela intoxicação, o que viria a comprometer as trocas materno/fetais.

A extrapolação dos dados obtidos experimentalmente para o homem requer extrema cautela, pois, como se sabe, existem diferenças de sensibilidade entre espécies a serem consideradas e um erro na interpretação de resultados poderia levar a graves prejuízos com a comercialização do produto. Para se ter uma idéia, a talidomida requer doses 5 vezes maiores que as que causaram a síndrome no homem, para produzi-la em coelhos; o nível de metilmercúrio deve ser cerca de 50 vezes maior no sangue de ratas prenhes para reproduzir os efeitos teratogênicos que causa na mulher (Tabela 3).

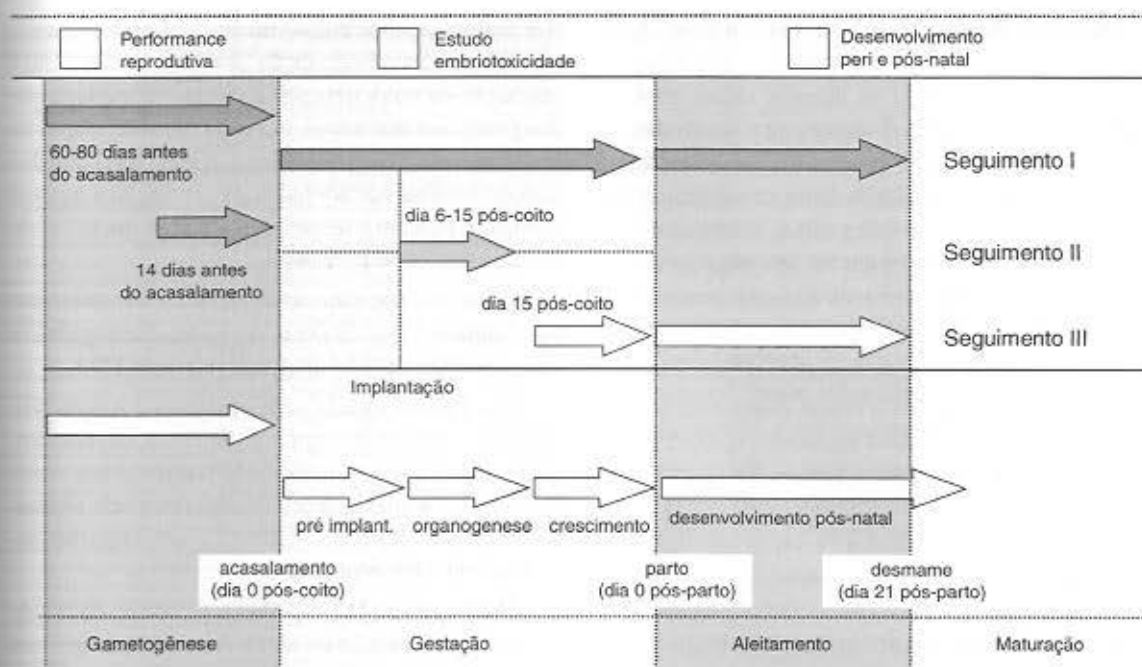


Figura 3. Períodos de tratamento em testes de toxicidade reprodutiva em ratos.

Tabela 3. Comparação da potência de agentes químicos em humanos e animais.

Agentes químicos	Menor dose efetiva (mg/kg/dia)		Espécies	Animal/dose humana
	Humanos	Animais		
Metil mercúrio	0,005	0,250	Gato, rato	50,0
DES*	0,020	0,200	Macaco	10,0
Metotrexato	0,042	0,200	Rato	4,8
Aminopterina	0,050	0,100	Rato	2,0
PCBs**	0,070	0,125	Macaco	1,8
Talidomida	0,500	2,500	Coelho	5,0
Fenitoína	2,000	50,000	Camundongo	25,0
Etanol	400,000	1 500,000	Rato	3,8

* Dietilestilbestrol – ** Difenilpoliclorados

Esse fato faz com que seja adotado o uso de fatores de segurança para a extrapolação dos dados obtidos experimentalmente para o homem. As doses máximas de exposição ou de administração de um produto químico em estudo são, portanto, calculadas tomando-se por base a maior dose com a qual não foi observado efeito teratogênico no animal (NOAEL – Non Observed Adverse Effect Level) e dividindo-se por 10, para correção da diferença de sensibilidade interespecie e,

mais uma vez por 10, para a correção da diferença intra-especie. Ou seja, a dose máxima a que o homem pode ser exposto vem a ser 100 vezes menor do que a dose estabelecida experimentalmente.

Outros testes, tais como estudo em ovos embrionados de aves, cultura de embriões inteiros ou de partes de embriões de roedores são também utilizados para o estudo da teratogenicidade de substâncias químicas, porém, não substituem os testes *in vivo*

em embriões de mamíferos. Os métodos *in vitro* são mais utilizados com o objetivo de se conhecer os mecanismos pelos quais os agentes atuam sobre o embrião ou como um pré-ensaio, para se conhecer, em tempo rápido e com poucos animais, a ação de uma molécula ou a relação estrutura química/atividade teratogênica de compostos, constituindo-se numa ferramenta importante na pesquisa de novas substâncias ou de mecanismos de ação teratogênica de moléculas já conhecidas.

Os testes de toxicologia reprodutiva, por objetivarem a exposição humana a novos compostos químicos, devem ser conduzidos seguindo rigorosamente protocolos propostos, e requerem uma cuidadosa escolha da dose e da via de administração que deve se assemelhar o mais possível à da exposição humana. A adequação do período de exposição e da dose a ser administrada requer o conhecimento da embriologia e do metabolismo dos animais em estudo, pois podem levar à interpretação errônea dos resultados. Como exemplo, podem-se citar os estudos realizados com a varfarina, anticoagulante cumarínicos que, sabidamente, causa vários graus de hipoplasia nasal e outras anomalias no homem e que, durante muitos anos, foi considerada a única substância teratogênica, humana cujos efeitos não se reproduziam em animais de laboratório, embora nestes últimos pudesse causar morte fetal. A explicação para essa diferença é que o período crítico de desenvolvimento nasal e esquelético no rato, por exemplo, ocorre ao final do período fetal e após o nascimento e não durante o período organogênico. Estudos recentes demonstraram que, quando administrado durante o período pós-natal, em ratos, a varfarina causa hipoplasia maxilo nasal e outras alterações esqueléticas. Em testes desta natureza é importante o conhecimento amplo dos animais controle e da frequência com que as malformações ocorrem espontaneamente na população.

Deve-se considerar ainda que estes são apenas uma parte dos estudos a serem realizados para a comercialização de um produto e que deve ser realizada uma série de testes toxicológicos que avaliem desde a situação de risco até a relação risco/benefício.

6. TESTES DE TOXICIDADE SOBRE A REPRODUÇÃO

Os testes de toxicologia reprodutiva consistem na exposição de animais sexualmente maduros antes da concepção, durante o desenvolvimento pré-natal de

sua prole, que após o nascimento será exposta continuamente até a maturação sexual, acasalamento e produção de nova geração. Devido à complexidade dos processos que envolvem cada uma das etapas do ciclo reprodutivo de mamíferos, é inevitável que distúrbios fisiológicos advindos da exposição a agentes químicos possam exercer efeito tóxico direto ou indireto sobre estes processos.

O tipo de teste mais utilizado para essa avaliação é o chamado Teste de Duas Gerações que engloba os testes de segmento I e III propostos pelo FDA.

Este tipo de estudo vem acrescentar a possibilidade de avaliação de alguns parâmetros não contemplados nos testes de toxicidade pré-natal tais como morbidade neonatal, mortalidade, possíveis órgãos-alvo e desenvolvimento físico e neurocomportamental das ninhadas expostas.

Outra informação importante neste tipo de estudo é a possível avaliação do efeito da substância química no organismo animal nas diferentes fases de seu desenvolvimento, contemplando, pois, diferentes estados de metabolismo o que pode modificar seu efeito tóxico.

Este tipo de estudo requer a utilização de apenas uma espécie animal, sendo mais utilizados os ratos. Os animais das diferentes gerações recebem a substância-teste, continuamente, acrescida à ração, com exceção da exposição no período perinatal, quando a exposição da prole se faz através do aleitamento.

São utilizadas doses crescentes da substância química escolhidas seguindo as mesmas considerações descritas para os testes de toxicidade pré-natal. Alternativamente, a substância teste pode ser acrescida à água dos animais.

De maneira geral, nesses estudos os animais da primeira geração testada são expostos à substância química antes do acasalamento. Os machos deverão ser expostos à substância durante pelo menos um ciclo espermático completo. As fêmeas, por sua vez, deverão ser expostas durante pelo menos 3 ciclos estrais completos. Os animais (machos e fêmeas) são, desta forma, expostos durante um período de aproximadamente 8 semanas e depois acasalados. Os animais das gerações sucessivas serão expostos à substância, continuamente durante toda a vida.

A substância teste é usualmente administrada à geração parental (P), em três níveis de doses, antes e durante seu acasalamento, durante a gestação das fêmeas e após o nascimento, durante todo o período pós natal da 1ª geração de filhotes (F1) que serão observados até a idade adulta, acasalamento e produção de filhotes da geração F2 (Figura 4).

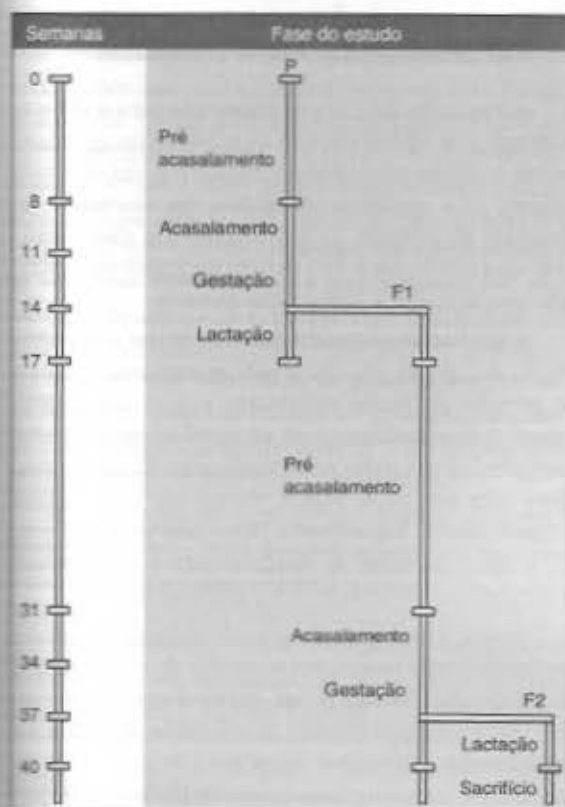


Figura 4. Esquema experimental – Teste de duas gerações.

O chamado Teste de Duas Gerações nos permite avaliar a toxicidade da substância química sobre duas gerações sucessivas expostas. Seu objetivo é o de fornecer informações sobre o efeito de uma substância química sobre a integridade e o desempenho dos sistemas reprodutivos de machos e de fêmeas, incluindo função gonadal, ciclo estral, comportamento sexual, concepção, gestação, parto, lactação e cuidados com a prole. Fornece ainda informações sobre o crescimento e desenvolvimento das ninhadas até a idade adulta e produção de novas ninhadas.

As ninhadas provenientes dos pais expostos têm avaliado seu desenvolvimento físico, comportamental, índice de sobrevivência perinatal, proporção de nascimentos de animais machos e fêmeas (possível efeito desregulador hormonal), e histopatologia, dentre outros parâmetros.

Na avaliação dos dados obtidos devemos considerar, para estabelecimento do nível de preocupação com a substância testada, a somatória de todos os efeitos tóxicos sobre os machos e as fêmeas das diferentes gerações.

7. CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

A avaliação dos resultados dos testes em animais fornece uma idéia clara dos efeitos tóxicos das substâncias químicas sobre o organismo em desenvolvimento pré-natal e sobre todo o ciclo reprodutivo de mamíferos. Assim, para que se possa ter acesso mais facilitado a essas informações e, principalmente para utilizarmos esse tipo de informação no que concerne a avaliação do risco de exposição humana, os agentes químicos foram classificados segundo sua ação tóxica pré-natal e sobre a reprodução.

Várias classificações foram propostas nos diferentes países seguindo sempre a avaliação e os critérios básicos acima discutidos.

Classificação das substâncias químicas quanto a toxicidade sobre a reprodução. OECD, 1999.

Categoria 1

Substâncias que sabidamente prejudicam a fertilidade humana.

Existe evidência suficiente para estabelecer uma relação causal entre a exposição humana e o efeito prejudicial sobre a fertilidade.

Substâncias que sabidamente causam toxicidade pré-natal (embriofetotoxicidade) em humanos.

Existe evidência suficiente para estabelecer uma relação causal entre a exposição à substância e subsequente efeito tóxico sobre o desenvolvimento da prole em humanos.

Categoria 2

Substâncias que podem ser consideradas como causadoras de efeitos adversos sobre a fertilidade em humanos.

Existem evidências suficientes para se pressupor que a exposição humana à substância pode resultar em prejuízo da fertilidade baseado em:

- Claras evidências, em estudos em animais, de efeitos adversos sobre a fertilidade que ocorrem na ausência de outros efeitos tóxicos. O prejuízo na fertilidade não deve ser uma consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.
- Outras informações relevantes.

Substâncias que podem ser consideradas como causadoras de toxicidade do desenvolvimento (embriofetal) em humanos.

Existem evidências suficientes para se pressupor que a exposição humana à substância pode resultar em toxicidade do desenvolvimento baseado em:

- Claros resultados, em estudos apropriados em animais, nos quais os efeitos foram observados na ausência de toxicidade materna. O efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal não deve ser uma consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.
- Outras informações relevantes.

Categoria 3

Substâncias que causam preocupação para a fertilidade humana.

Geralmente baseada em:

- Resultados em estudos apropriados em animais que fornecem suficiente evidência dos efeitos adversos sobre a fertilidade, na ausência de outros efeitos tóxicos, mas, cujas evidências são insuficientes para classificar a substância na categoria 2. O prejuízo na fertilidade não deve, entretanto, ser uma consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.
- Outras informações relevantes.

Substâncias que causam preocupação para humanos devido a possíveis efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento (embriofetal).

- Resultados, em estudos apropriados em animais, os quais permitem uma forte suspeita de efeito tóxico para o desenvolvimento na ausência de toxicidade materna mas, cuja evidência é insuficiente para colocar a substância na categoria 2. O efeito adverso sobre o desenvolvimento não deve ser um consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.
- Outras informações relevantes.

Classificação das substâncias químicas de uso terapêutico de acordo com o seu potencial teratogênico, FDA.

Categoria	Descrição
A	Estudos controlados demonstram não haver risco. Estudos adequados, bem controlados, em mulheres grávidas não mostraram risco para o feto.
B	Sem evidência de risco humano. Estudos em animais mostram risco, mas estudos em humanos não o mostram, ou, se não há estudos adequados em humanos, os estudos animais são negativos.
C	O risco não pode ser afastado. Faltam estudos em humanos, e os estudos em animais ou são positivos para o risco fetal ou igualmente faltam. Entretanto, os benefícios potenciais podem justificar o possível risco.
D	Evidência positiva de risco. Dados de investigação preliminar ou pós-comercialização mostram risco para o feto. Entretanto, os benefícios potenciais podem ser maiores que o risco potencial.
X	Contra-indicada na gravidez. Estudos em animais ou humanos, ou relatos de investigação preliminar ou pós-comercialização, mostraram risco fetal que claramente se sobrepõe a qualquer possível benefício para a paciente.

8. EXTRAPOLAÇÃO DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS PARA O HOMEM

A avaliação do risco de exposição para a espécie humana dos efeitos tóxicos de substâncias químicas sobre o desenvolvimento intra-uterino envolve três etapas: 1) a condução de estudos em animais e, se possível no homem; 2) a avaliação dos dados obtidos nesses estudos e 3) o uso destes dados na avaliação de risco para a reprodução humana.

A avaliação adequada que possibilite a extrapolação dos dados obtidos experimentalmente requer a geração de dados suficientes e o conhecimento amplo e familiaridade com os estudos, muitas vezes complexos, por parte do toxicologista. Dessa forma, para uma avaliação segura, devem ser feitas várias considerações, não somente referentes às diferenças, mas também sobre as similaridades dos processos reprodutivos do homem e das espécies testadas.

Assim, a avaliação de risco de exposição a novas moléculas ou a moléculas suspeitas de causar danos à reprodução baseia-se na importância dos testes *in vivo* e *in vitro*. Devido às inúmeras dificuldades encontradas em muitos casos para se considerar os resultados experimentais como válidos para a população humana, dados referentes a estudos epidemiológicos são, quando disponíveis, extremamente importantes para se estabelecer essa correlação.

Deste modo, na avaliação de periculosidade de uma substância química deve-se levar em consideração os efeitos da exposição pré-natal em ambos os organismos, materno e fetal respeitando a complexidade farmacológica existente interspecies. Fatores que podem alterar o nível plasmático das substâncias tais como via de exposição, duração de exposição, metabolização, distribuição e excreção em animais gestantes devem ser igualmente conhecidos e considerados.

Com exceção dos casos nos quais a substância é ativada de maneira diversa por diferentes espécies animais, os agentes químicos que apresentam efeitos adversos no homem, também o fazem nos animais. Desta forma, os efeitos estruturais ou de desenvolvimento observados em um teste de teratogenicidade são similares aos encontrados na exposição humana ao mesmo agente. Em alguns casos, o embrião humano mostrou-se mais sensível a agentes químicos que o de animais, portanto, como já discutido anteriormente, fatores de segurança devem ser aplicados para a extrapolação dos resultados experimentais para o homem.

A base para a aplicação de fatores de segurança vem sendo considerada diferentemente por vários

autores. Porém, em geral, a forma mais aceita para essa determinação leva em consideração a seguinte relação: considera-se a menor dose na qual não foram observados efeitos adversos na prole, na ausência de efeitos tóxicos maternos, (NOAEL – Non Observed Adverse Effect Level) para a espécie animal mais sensível à substância. A dose estabelecida é então dividida por um fator de segurança 10, (considerando as variações interespecies) e uma segunda vez por fator de segurança 10 (considerando a diferença de sensibilidade intra-espécie). Vale lembrar que fatores de segurança adicionais, os quais denominamos de fatores de incerteza podem ser aplicados de acordo com os dados disponíveis sobre a severidade dos efeitos tóxicos da substância observados.

Na avaliação de risco de substâncias químicas, deve-se, portanto, à luz dos conhecimentos relativos à fisiologia dos animais-teste e à complexidade farmacológica existente interespecies, proceder a análise competente dos dados disponíveis que permita estabelecer, com segurança, os níveis de exposição permitidos para a espécie humana.

9. BIBLIOGRAFIA

- ALIVERTI, V.; BONANOMI, L.; GIACINI, E. et col. The Extent of Fetal Ossification as an Index of Delayed Development in Teratogenic Studies on the Rat. *Teratology*, n.20, p.237-242, 1979.
- CHAHOU, I.; LIGENSA, A.; DIETZEL, L.; FAUL, A.S. (1999) Correlation Between Maternal Toxicity and Embryo-Fetal Effects. *Reprod. Toxicol.*, n.13, p.375-381.
- CHAHOU, I.; BUSCHMANN, J.; CLARCK, R. et col. (1999). Classification Terms in Development Toxicology: Need for Harmonisation. *Reproductive Toxicology*, v.13, n.1, p.77-82.
- COMMITTEE ON DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY BOARD ON ENVIRONMENTAL STUDIES AND TOXICOLOGY COMMISSION ON LIFE SCIENCES. (2000). Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment. National Academy Press, Washington, DC.
- ECETOC 2002. *Guidance on Evaluation of Reproductive Toxicity Data*, 31.
- EPA 1998d. *Health Effects Test Guidelines*. OPPTS 870.3700. Prenatal development toxicity study.
- FAUSTMAN, E.M. Short-term tests for teratogenesis. *Mutation Research*, v.205, p.355-84, 1988.
- FRITZ, H.; OEISE, K. Evaluation of the teratogenic potential of chemicals in the rat. *Pharmacology*, v.48, p.1-28, 1990.
- GAYLOR, D.W.; CHEN, J.J. Dose-response models for developmental malformations. *Teratology*, v.47, p. 291-7, 1993.
- GAYLOR, D.W.; CHEN, J. J. (1993) Dose-Response Models for Developmental Malformations. *Teratology*, n.47, p. 291-297.
- HORTA, M.L.; LEMONICA, I.P. Passagem Transplacentária e Efeitos Embrionários de Drogas Usadas em Anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, n.52/91, p.101-113, 2002.
- HOWVE, A.M.; WEBSTER, W.S. The Warfarin Embryopathy. A rat model showing maxillary hypoplasia and other skeletal disturbances. *Teratology*, v.46, p.379-390, 1992.
- JOHNSON, E.M. Cross-Species Extrapolation and the Biologic Basis for Safety Factor Determinations in Developmental Toxicology. *Regul. Toxicol. And Pharmacol.*, n.8, p.22-36, 1988.
- KHERA, K.S. Maternal Toxicity: A Possible Etiological Factor in Embryo-Fetal Deaths and Fetal Malformations in Rodent and Rabbit Species. *Teratology*, n.31, p.129-153, 1985.
- LEMONICA, I.P. Embriofetotoxicidade. In: OGA, S. *Fundamentos de Toxicologia*. 2.ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, p.91-99, 2003.
- LEMONICA, I.P. Teratogênese Experimental e sua Aplicação em Humanos. In: Sanseverino, M.T.V.; Spritzer, D.T.; Schüler-Faccini, L. *Manual de Teratogênese*. Ed. Universidade/UFRGS, 1.ed., p.19-39, 2001.
- MANSON, J.M.; WISE, D. Teratogens. In: AMDUR, M.O.; DOUGL, J.; KLAASSEN, C.D. *Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons*. 5.ed. New York: Macmillan Publishing Co., p.226-253, 1991.
- MONT, R.J.; FAUSTMAN-WATTS, E. (1983). Pharmacokinetics Considerations in the Maternal-placental-Fetal Unit. *Clinical Obstet. And Gynecol.*, n.26, p.370-389, 1983.
- NAU, H. Species Differences in Pharmacokinetics and Drug Teratogenesis. *Environmental Health Perspectives*, n.70, p.113-129, 1986.
- NISHIMURA, H.; TANIMURA, T. *Clinical aspects of teratogenicity of drugs*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976.
- OECD (2001a) *Guideline for testing of Chemicals*. 414. Prenatal Developmental Toxicity Study, OECD.
- SCHWETZ, B.A. Criteria for Judging the Relative Toxicity of Chemicals from Developmental Toxicity Data: A Workshop Summary. *Teratology*, n.45, p.337-339, 1992.
- SOLECKI, R.; BERGMANN, B.; BÜRGIN, H. et col. Harmonization of Rat Fetal External and Visceral Termination and Classification. (2003). *Reproductive Toxicology*, n.17, p. 625-637, 2003.
- WILSON, J.G. Embryological considerations in Teratology. In: *Teratology: Principles and Techniques*. Chicago, University of Chicago Press, 1965.
- WILSON, J.G. *Handbook of Teratology*. 1.ed. New York: Plenum., v.1/2/3, 1973.

1.9.

Controle Terapêutico

*Silvia Regina Cavani Jorge Santos, Vera Lucia Lanchote,
Cristina Sanches e Karin Jannet Vera López*

SUMÁRIO

- | | |
|---|------------------------|
| 1. Introdução | 4. Cinética não linear |
| 2. Coleta de amostras sanguíneas | 5. Apêndice |
| 3. Ligação de fármacos às proteínas plasmáticas | 6. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

O controle terapêutico é uma disciplina da farmacocinética clínica que trata do monitoramento das concentrações plasmáticas de um fármaco com a finalidade de ajuste de dose e individualização da terapia farmacológica para determinado paciente. Por outro lado, a utilidade dos resultados de concentração plasmática de um fármaco está baseada no conceito da homogeneidade cinética, Figura 1, quando a resposta farmacológica está estreitamente relacionada à concentração desse fármaco no sítio receptor.

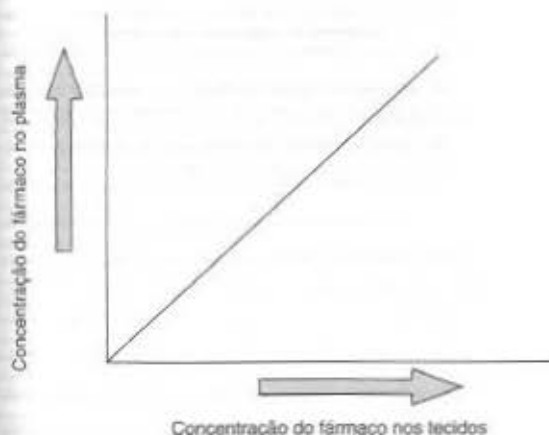


Figura 1. Propriedade da homogeneidade cinética correlaciona as concentrações do fármaco no plasma e nos tecidos, incluindo o sítio receptor.

Portanto, espera-se que as alterações que ocorrem nas concentrações plasmáticas reflitam alterações proporcionais do fármaco nos tecidos. Entretanto, as concentrações plasmáticas de um fármaco não são iguais numericamente às concentrações nos tecidos, mas indicam com boa aproximação como elas alteram em função do tempo. De forma geral, após administração de uma dose intravascular ou extravascular, com base no princípio da homogeneidade cinética, o desaparecimento da dose administrada é proporcional à concentração do fármaco no plasma que decai exponencialmente em função do tempo. As concentrações desse fármaco nos tecidos e no receptor farmacológico, bem como em fluidos de excreção como a urina também obedecem a essa mesma função matemática.

Para alguns fármacos, os estudos das concentrações em função do decurso de tempo, após administração da medicação a população de pacientes, tem fornecido informação sobre a faixa de concentração

que é segura e efetiva no tratamento de doenças específicas. Esta faixa de concentração para determinado fármaco no plasma é denominada de janela terapêutica, lembrando que de acordo com as características farmacocinéticas, cada fármaco mostra a sua janela terapêutica, conforme ilustrado na Figura 3.

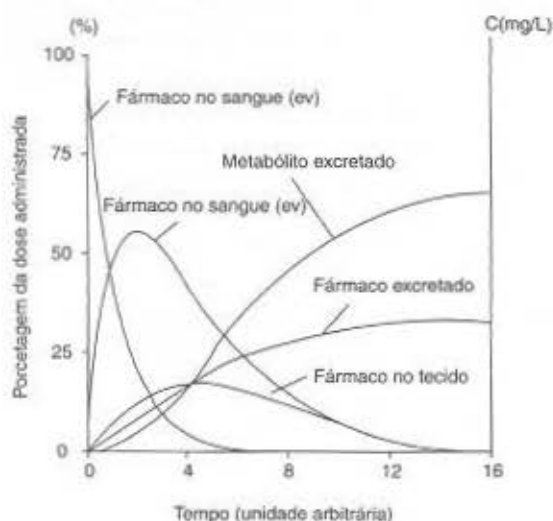


Figura 2. Caminhos do fármaco no organismo após administração do fármaco. Curva de decaimento plasmático em função do tempo após administração intravascular ou extravascular. Curva de impregnação do fármaco no tecido. Curva de excreção urinária acumulada para o fármaco inalterado e biotransformado.

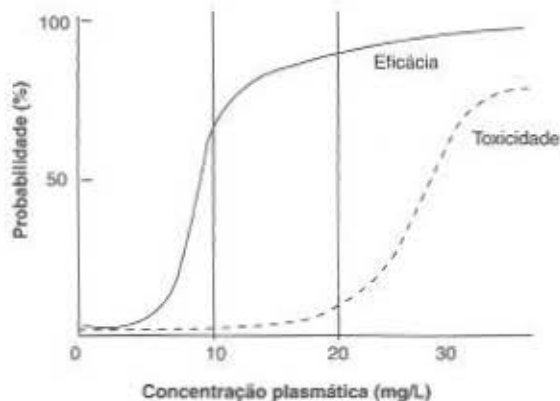


Figura 3. Faixa de concentração do fármaco no plasma, denominada janela terapêutica.

Dentro dessa janela terapêutica, os efeitos adversos do fármaco também podem ser observados, mas

geralmente são considerados desprezíveis. Entretanto, quando as concentrações plasmáticas estão abaixo do limite inferior dessa janela, verifica-se que os efeitos benéficos terapêuticos não se manifestam, e o paciente se encontra em subterapia. Por outro lado, quando as concentrações plasmáticas estão acima do limite superior, há grande probabilidade de que os efeitos terapêuticos sejam superados pelos efeitos adversos, e nesta situação o paciente manifesta os efeitos indesejáveis do fármaco, sendo a toxicidade registrada proporcional aos níveis plasmáticos aumentados para esse fármaco no paciente. Desde que a resposta individual do paciente desempenha papel muito importante, há uma área onde essas concentrações se sobrepõem. A variabilidade na resposta do paciente é influenciada por fatores farmacocinéticos e por fatores farmacodinâmicos. Não há uma linha divisória definitiva e absoluta que diferencia as concentrações subterapêuticas, das terapêuticas e das tóxicas para um determinado fármaco.

Embora esse assunto diga mais respeito a farmacocinética, é sempre importante ter em mente a correlação entre a farmacocinética e a resposta farmacológica do paciente a um fármaco. A farmacocinética determina a concentração plasmática atingida para um determinado regime de dose no decurso do tempo. Após administração de várias doses, a concentração do fármaco no plasma refletirá a concentração do fármaco no sítio receptor. Conseqüentemente, a farmacocinética, as características da resposta farmacológica de um fármaco e a correlação de ambos deve ser compreendida antes da predição da resposta do paciente a determinado regime de dosagem.

A teofilina é um excelente exemplo de fármaco cuja farmacocinética e farmacodinâmica são bem conhecidas. Quando ela é administrada numa determinada dose a uma população de pacientes, a concentração plasmática varia muito em função da variabilidade disposicional, função principalmente de larga variação na biotransformação dessa metilxantina com propriedades broncodilatadoras. As concentrações plasmáticas abaixo de 5 a 8 mg/L são geralmente consideradas inadequadas e o paciente se encontra em subterapia, exigindo do clínico, uma modificação do regime posológico no sentido de aumentar a dose total diária, geralmente pelo aumento na frequência de administração. Por outro lado, os efeitos adversos tais como náusea e vômitos, taquicardia e nervosismo estão relacionados a concentrações plasmáticas superiores a 20 mg/L.

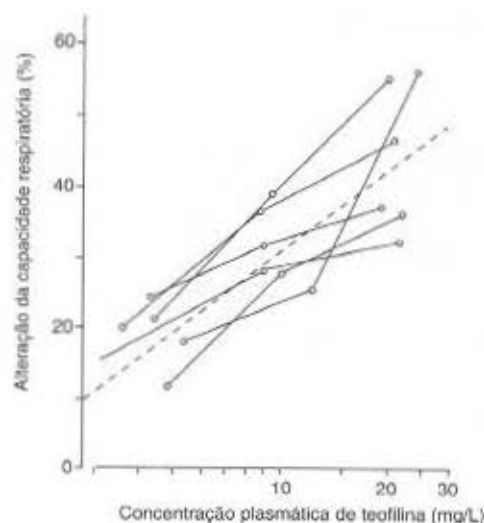


Figura 4. Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica. Curva de concentração plasmática da teofilina e efeito, expresso através da capacidade respiratória em pacientes asmáticos.

Algumas janelas terapêuticas definidas para fármacos de baixo índice terapêutico são exemplificadas na Tabela 1.

Tabela 1. Janela terapêutica para alguns fármacos comumente prescritos e que evidenciam baixo índice terapêutico.

Fármaco	Janela terapêutica
Digoxina	0,9-2 ng/mL
Fenitoína	10-20 mg/L
Fenobarbital	15-40 mg/L
Gentamicina	<2 mg/L (vale), 5-10 mg/L (pico)
Lidocaína	1,5-5 mg/L
Lítio	0,6-1,4 mEq/L
Quinidina	2-5 mg/L
Procainamida	4-8 mg/L
Teofilina	10-20 mg/L
Vancomicina	5-10 mg/L (vale), 18-26 mg/L (pico)

Muitos fatores farmacocinéticos causam variabilidade na concentração de fármacos e, conseqüentemente, afetam a resposta farmacológica no regime de dosagem:

- diferenças na capacidade individual de biotransformar o fármaco (fatores genéticos);
- estados de doença e fatores fisiológicos como extremos de idade (recém-nascidos e idosos) e gestação;
- interação de fármacos.

A concentração plasmática, principalmente aquela obtida no vale, resultante da administração de um mesmo regime de dose a um grande número de pacientes, indica a maior ou menor variabilidade disposicional do fármaco. Para muitos fármacos a alta variabilidade interindivíduos, resulta de larga diferença nas concentrações plasmáticas para o regime posológico usual. Esta variabilidade é primeiramente atribuída a fatores que influenciam o sistema LADME (liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção), mas outros fatores podem ainda estar relacionados a estados de doença tais como insuficiência cardíaca e as disfunções renal ou hepática. Outras condições como a obesidade e idade avançada também podem alterar esses processos e devem ser considerados na individualização de regimes posológicos.

Se realizado apropriadamente, o controle terapêutico permite a manutenção de concentrações seguras e eficazes dentro da janela terapêutica. Entretanto, os resultados laboratoriais devem ser sempre interpretados em relação ao estado clínico do paciente.

O controle terapêutico não é efetivo, como no caso dos anti-hipertensivos, em que as concentrações plasmáticas não se correlacionam bem com os efeitos farmacológicos; nesses casos é muito mais vantajoso medir-se a pressão arterial do que monitorar a concentração plasmática do anti-hipertensivo. Outros dois casos bem conhecidos estão relacionados ao monitoramento da terapia dose ajustada, através do tempo de protrombina (TP) para a varfarina e pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) para a heparina.

A realização do controle terapêutico compreende a utilização de ensaios laboratoriais para a determinação da concentração do fármaco geralmente no plasma do paciente e a interpretação dos resultados se faz pela comparação do dado obtido frente à faixa de referência ou janela terapêutica para um regime terapêutico escolhido. A maior vantagem do controle é a maximização dos efeitos terapêuticos bem como a minimização dos efeitos tóxicos do fármaco. A prescrição de novos regimes posológicos com base no controle terapêutico envolve processos de tomada de decisão da equipe que assiste o paciente.

Alguns fármacos, pelas suas características farmacocinéticas, mostram alta correlação entre as concentrações plasmáticas no intervalo de dose e a resposta farmacológica como é o caso da teofilina, já referida anteriormente.

Dessa forma, o monitoramento terapêutico é indicado quando:

- existe boa correlação entre resposta farmacológica e concentração plasmática; esta correlação permite prever os efeitos farmacológicos com base na alteração das concentrações plasmáticas no intervalo entre doses consecutivas;
- alta variabilidade interindivíduos para as concentrações plasmáticas do fármaco após a mesma dose ou regime de dose;
- o fármaco tem índice terapêutico estreito, isto é, as concentrações terapêuticas estão muito próximas das concentrações tóxicas;
- quando os efeitos farmacológicos desejados não podem ser obtidos rápida e facilmente como é o caso da medida da pressão arterial para os anti-hipertensivos.

O valor do controle terapêutico está limitado nas seguintes situações:

- a janela terapêutica não está bem definida;
- a formação de metabólitos ativos dificulta o ajuste de dose;
- os efeitos tóxicos podem ocorrer tanto nas baixas quanto nas altas concentrações plasmáticas do fármaco.

Para muitos fármacos, o controle terapêutico é de grande utilidade quando as alterações no pico e no vale podem ser relacionadas a alterações da farmacocinética e o ajuste de dose exige o conhecimento adicional de alguns parâmetros, tais como a meia-vida biológica, a depuração plasmática e o volume de distribuição; esses conceitos, bem como equações e unidades são detalhados no APÊNDICE.

Por outro lado, a maneira pela qual um fármaco é administrado na forma de medicamento denomina-se regime posológico. A duração do tratamento e o regime de dose dependem do alvo terapêutico, isto é, a cura, o controle ou a prevenção da doença. Dada a complexidade do gerenciamento terapêutico do paciente, devem-se considerar os fatores relacionados à administração da medicação, obedecendo determinado regime posológico (dose e o respectivo intervalo entre doses), às transferências do fármaco no organismo, incluindo a perda por eliminação, e ao efeito farmacológico, ressaltando-se a necessidade de um equilíbrio desses fatores para a manutenção da eficácia.

2. COLETA DE AMOSTRAS SANGÜÍNEAS

O monitoramento das concentrações plasmáticas prevê a coleta de amostras sangüíneas em momentos estratégicos após atingir o estado de equilíbrio.

Tabela 2. Porcentagem do estado do equilíbrio atingido em função da meia-vida biológica do fármaco.

número de meias-vidas biológicas	% do estado de equilíbrio atingido
0,5	29
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

Provavelmente, o intervalo de tempo compreendido entre 4 e 6 meias-vidas biológicas já representa a quase totalidade do equilíbrio a ser atingido e, na prática, exige-se tempo de tratamento de no mínimo 5 meias-vidas para a coleta de sangue dos pacientes que necessitam do controle terapêutico para um fármaco de estreita faixa e baixo índice terapêutico. Excetuam-se aqueles casos específicos de suspeita de intoxicação pelo medicamento, quando a amostra é colhida em qualquer tempo do intervalo de dose.

No estado de equilíbrio prevê-se a administração de doses múltiplas, sendo que a dose administrada

posteriormente deve apenas repor a dose anterior perdida; conseqüentemente, os picos e os vales se sobrepõem no intervalo de doses e o equilíbrio atingido deve ser mantido.

No controle terapêutico de forma geral, prevê-se a coleta de amostras sanguíneas no pico (concentração máxima após administração da medicação) e no vale (concentração mínima após administração da medicação ou imediatamente antes da dose subsequente). O pico de concentração do fármaco é proporcional a dose administrada, enquanto que o vale é proporcional ao seu acúmulo no organismo. O vale depende fundamentalmente do intervalo entre doses e da constante de velocidade de eliminação que varia de forma inversa à meia-vida biológica.

Por outro lado, o gerenciamento terapêutico do paciente pelo Clínico pode ser realizado com base no controle terapêutico anterior. Conhecendo-se o volume aparente de distribuição, a constante de velocidade de eliminação do paciente, e o regime posológico, pode-se estimar por meio das equações 1 e 2, o pico e o vale em função da nova dose administrada, considerando-se sempre o mesmo paciente, nas mesmas condições clínicas em que foi realizado o controle anterior.

Administração de dose múltipla – curva de impregnação

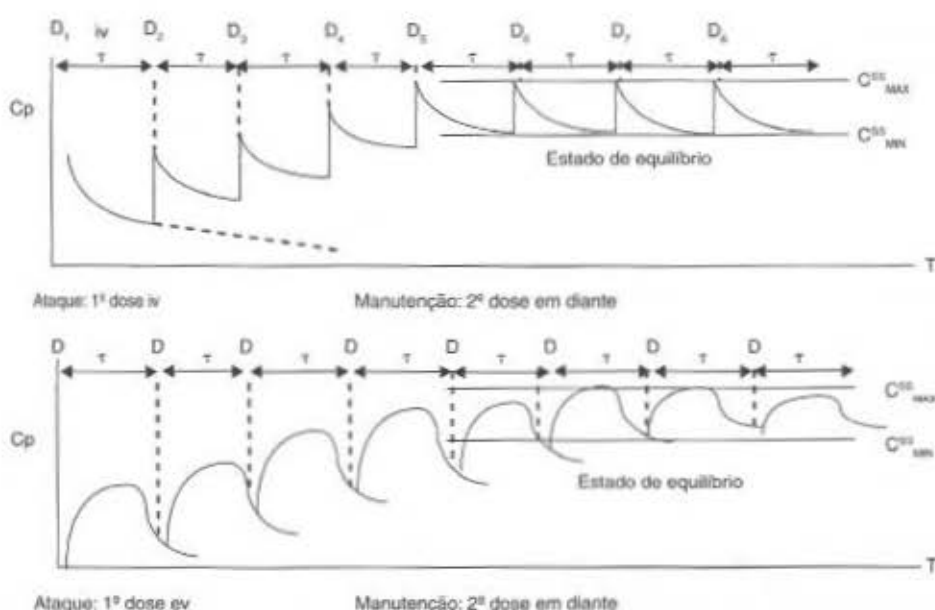


Figura 5. Administração de dose múltipla, dose de ataque seguida de doses de manutenção de forma a atingir estado de equilíbrio ou platô. Curva de impregnação após administração de dose (D) intravascular (iv) ou extravascular (ev). C^{ss} : concentração do fármaco no platô (máxima: C^{ss}_{MAX} e mínima: C^{ss}_{MIN}). T^{ss} : tempo para atingir o platô.

$$\text{Eq. 1} \quad C_{\text{pico}} = \frac{D}{V} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}$$

$$\text{Eq. 2} \quad C_{\text{vale}} = C_{\text{pico}} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau}$$

Onde:

D é a dose, C é a concentração no pico ou no vale, V é o volume aparente de distribuição, k_{el} é a constante de velocidade de eliminação e τ é o intervalo entre duas doses consecutivas.

Na prática clínica, o controle terapêutico é realizado por quantificação das concentrações plasmáticas do fármaco utilizando-se métodos cromatográficos e não cromatográficos altamente sensíveis, tais como a espectrofotometria (E), fotometria de chama (F), espectrofluorimetria (EF), imunoenensaio poli ou monoclonal (radioimunoenensaio, enzima imunoenensaio e imunoenensaio de fluorescência polarizada) e a cromatografia líquida de alta eficiência com detectores universais para medições no ultravioleta e no visível (CLAE – UV Vis).

Os métodos cromatográficos (CLAE) são preferidos pela seletividade, enquanto os métodos não cromatográficos como os imunoenensaos são preferidos pela rapidez, apesar da limitação relacionada a seletividade. A escolha do método analítico vai depender da rapidez na emissão do resultado (função da gravidade do caso) e da seletividade exigida na determinação do fármaco na matriz biológica. No caso de métodos de cromatografia líquida com detecção ultravioleta ou visível, deve-se desenvolver o método e previamente validar o procedimento pela determinação de parâmetros exigidos na legislação nacional e internacional, para a quantificação de fármacos em matrizes biológicas:

- linearidade (6-8 calibradores, equação de regressão e coeficiente de correlação linear);
- curva de calibração do dia aceita a partir da análise de controle internos de qualidade (alto, médio e baixo em duplicata) realizados em paralelo;
- limites de quantificação e detecção;
- precisão e exatidão (intra e interdias);
- recuperação da extração (absoluta e relativa);
- estudos de estabilidade;
- estudos de robustez.

Adicionalmente, é fundamental a determinação da estabilidade do fármaco através de estudos de curta, média e longa duração:

- extratos na bandeja do auto-injetor (8-24 horas);
- extratos secos e solução de lavagem: -20 a -80 °C (6-24 horas);
- matrizes biológicas na bancada (4,6,8 horas);

- soluções/fármaco e padrão interno (4-6 horas);
- ciclos de congelamento/descongelamento da matriz biológica;
- estudos do fármaco nas matrizes biológicas (1 até 18 meses).

Destacam-se ainda alguns fatores de erro na determinação das concentrações plasmáticas relacionados a:

- coleta das amostras;
- erro de medicação;
- diferente biodisponibilidade das formulações;
- cronofarmacocinética;
- método analítico não validado;
- armazenamento inadequado de matrizes biológicas;
- variáveis relacionadas ao paciente;
- variáveis relacionadas à formulação farmacêutica.

O controle realizado pelo método de CLAE representa 95% da demanda no controle terapêutico de fármacos, enquanto o imunoenensaio é aplicado a cerca de 4% dos casos, devendo-se ainda referir a absorção atômica que é aplicada para o monitoramento do lítio plasmático em pacientes psiquiátricos. O emprego da CLAE no controle terapêutico é decorrente da alta seletividade da técnica, além de boa sensibilidade, possibilidade de análise simultânea de diversos fármacos ou ainda pela determinação de produtos de biotransformação de relevância clínica na mesma matriz biológica.

O controle terapêutico possibilita a individualização de dose, a melhoria da aderência do paciente ao tratamento, a diferenciação entre ineficácia e toxicidade, bem como o estabelecimento de esquema terapêutico não-convencional para pacientes de risco, garantindo terapia de dose ajustada, com a maximização dos efeitos terapêuticos e minimização dos efeitos adversos e tóxicos.

3. LIGAÇÃO DE FÁRMACOS ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

O controle terapêutico, de maneira geral, é realizado com dados da concentração plasmática total do fármaco (concentração livre + concentração ligada à proteína plasmática). No entanto, na ocorrência de alterações na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, a concentração total do fármaco não mais reflete a concentração livre farmacologicamente ativa no plasma. Os fármacos de ligação à proteína plasmática inferior a 80%, não são candidatos para o controle da concentração livre no plasma, conside-

rando que a variação na ligação à proteína plasmática não resulta em alteração clinicamente significativa na concentração livre do fármaco.

Atualmente, o controle da concentração livre no plasma é recomendado para anticonvulsivantes, tais como a fenitoína, o ácido valpróico e a carbamazepina, em pacientes urêmicos, pacientes com doença hepática crônica, pacientes com hipoalbuminemia (pacientes queimados, idosos, gestantes) bem como em pacientes tratados concomitantemente com fármacos (salicilato, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenâmico, fenoprofeno) que podem agir como deslocadores dos sítios de ligação dos anticonvulsivantes às proteínas plasmáticas.

O controle terapêutico da concentração livre de imunossuppressores tais como ciclosporina A, tacrolimus e ácido micofenólico também apresenta relevância clínica, no entanto, dificuldades técnicas ainda comprometem o oferecimento da análise. O controle terapêutico da concentração livre de lidocaina e quinidina é de importância em pacientes com insuficiência renal ou com infarto do miocárdio. O controle terapêutico da concentração livre de inibidores da protease, embora de importância, ainda necessita de estudos complementares relativos à correlação dos novos dados com a clínica.

Tabela 3. Proteínas ligantes e exemplos de fármacos de alta ligação.

Proteína	Concentração mg%	Tipo de ligação	Fármaco
Albumina	3,5-4,5	aniônica, catiônica	fenitoína
α_1 -Glicoproteína ácida	0,04-0,1	catiônica	lidocaina
Lipoproteína	variável	lipofílica	ciclosporina A

A individualização da dose de fenitoína com base nas concentrações plasmáticas representa um processo complexo em razão da alta ligação às proteínas plasmáticas e da farmacocinética não linear em doses terapêuticas. A ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas é reduzida em pacientes com hipoalbuminemia, uma situação que resulta em redução na concentração plasmática total (concentração livre + concentração ligada), mas não na concentração plasmática livre de fenitoína após o processo de redistribuição. As possíveis consequências clínicas são apenas transitórias, no entanto o conhecimento de que a concentração plasmática total de fenitoína é baixa na situação de hipoalbuminemia contribui para a redução do risco de decisões terapêuticas inapropriadas.

O ácido valpróico desloca a fenitoína dos sítios de ligação às proteínas plasmáticas, aumentando a fração livre de fenitoína em aproximadamente duas vezes e, ao mesmo tempo, age como inibidor do metabolismo da fenitoína com conseqüente redução de seu *clearance* intrínseco. Logo, após o processo de redistribuição, a concentração livre de fenitoína não retorna aos valores basais e permanece aumentada. A magnitude do aumento da concentração plasmática livre de fenitoína é variável e dependente das concentrações plasmáticas de ácido valpróico. A concentração plasmática total de fenitoína pode estar inalterada, reduzida ou até aumentada na situação de interação com o ácido valpróico. O conhecimento da concentração plasmática total de fenitoína pode ser útil no ajuste de dose de pacientes tratados concomitantemente com o ácido valpróico, no entanto o aumento da fração livre de fenitoína não pode ser desconsiderado.

4. CINÉTICA NÃO LINEAR

Em razão do metabolismo saturável da fenitoína, pequenas alterações na dose podem resultar em alterações desproporcionais nas concentrações plasmáticas e também prejudicar o uso da meia-vida de eliminação na estimativa do tempo para atingir as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio. A depuração plasmática da fenitoína é dependente principalmente do metabolismo e, em doses terapêuticas, pode seguir cinética de ordem zero, de acordo com a equação:

$$Cl = V_m / (K_m + C),$$

Onde:

V_m representa a velocidade máxima do metabolismo, K_m representa a concentração plasmática de fenitoína na qual a velocidade do metabolismo é metade da V_m e C representa a concentração plasmática média de fenitoína no estado de equilíbrio.

O metabolismo da fenitoína segue cinética de ordem zero quando a concentração plasmática média no estado de equilíbrio aproxima-se ou excede o K_m . Os valores de K_m para a maioria dos pacientes variam de 1-20 mg/L e os valores de V_m de 5-15 mg/kg/dia.

A meia-vida de eliminação da fenitoína é de aproximadamente 22 h, embora a meia-vida não seja um valor constante em função da depuração plasmática variar de acordo com a concentração plasmática de fenitoína. O metabolismo da fenitoína é dependente das enzimas polimórficas CYP2C9 (80-90%) e CYP2C19. A razão $V_m:K_m$ é denominada *clearance* intrínseco; nos pacientes genotipados como CYP2C9*1/*1 e CYP2C19*2/*2 este parâmetro é reduzido em 20% e dos pacientes genotipados como CYP2C9*1/*3 e CYP2C19*1/*1 é reduzido em

50%, quando comparados aos pacientes com genótipo CYP2C9*1/*1 e CYP2C19*1/*1, sugerindo que a presença de variantes alélicas principalmente do CYP2C9 resulta em saturação do metabolismo com menores doses de fenitoína.

A meia-vida de eliminação da fenitoína não apresenta um valor constante em função da variação de depuração, de acordo com a concentração plasmática. Em função do metabolismo saturável da fenitoína, o tempo para atingir concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio é geralmente mais prolongado do que o usual, 3-4 vezes a meia-vida de eliminação. O tempo requerido para atingir 90% das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, para um determinado regime de dosagem, pode ser calculado com base na equação abaixo, na qual o K_m é expresso em mg/L, o V em litros (L) e o V_m e a dose em mg/L.

$$t_{90\%} = \frac{(K_m)(V_d)}{[V_m - (S)(F)(Dose/dia)]^2} [(2,3V_m) - (0,9)(S)(F)(Dose/dia)]$$

onde, S é o fator do sal, F é a biodisponibilidade e o V é o volume aparente de distribuição.

A obtenção de amostra de plasma no vale é geralmente recomendada, embora o tempo de amostragem dentro do intervalo de dose não seja relevante, porque a absorção lenta da fenitoína minimiza as flutuações entre as concentrações de pico e de vale.

Então, a relação entre os parâmetros da equação de Michaelis - Menten resulta numa correlação linear entre a dose diária administrada e a razão, dose/concentração no estado de equilíbrio (D/C^{ss}).

Considerando-se dois tratamentos independentes para um mesmo paciente nas doses D_1 e D_2 , é possível estabelecer uma correlação linear negativa e estimar os parâmetros V_m e K_m , a partir das respectivas concentrações obtidas no estado de equilíbrio C_1^{ss} e C_2^{ss} e das razões $R_1 (D_1/C_1^{ss})$ e $R_2 (D_2/C_2^{ss})$.

Portanto, a partir de apenas dois pares de dados estima-se o V_m pela extrapolação da reta para o eixo de dose (eixo Y) e o K_m através da inclinação da referida reta.

Os requisitos básicos do controle terapêutico de fármacos se resumem na difícil avaliação da resposta clínica, sinais semelhantes de toxicidade e da doença, alta variabilidade interindividual e baixa margem de segurança, estreita faixa terapêutica, rapidez na obtenção dos resultados além de custo aceitável, isto é, economicamente viável.

Os fatores que contribuem para a baixa aderência do paciente ao tratamento são o grande número de doses/dia, sabor ou odor desagradável, tamanho ou

forma inadequada, falsa sensação de cura, as reações adversas e o grande número de fármacos prescritos, além da falta de colaboração do paciente e o tratamento irregular. Os resultados obtidos por controle terapêutico são emitidos no laudo de expedição de exame, e devem ser sempre interpretados juntamente com as condições clínicas do paciente, do fármaco envolvido bem como do regime posológico empregado e da medicação associada.

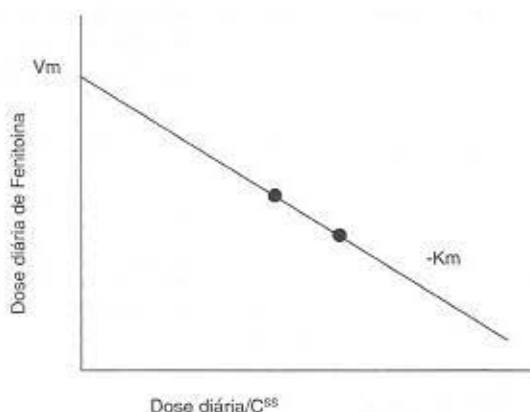


Figura 6. Cinética de ordem zero determinação gráfica dos parâmetros V_m e K_m através de dois pares de dados (Y, X), a partir de dois tratamentos independentes, onde Y é o eixo de dose diária e X a razão dose/ C^{ss} .

5. APÊNDICE

Definições

- **Vale:** concentração plasmática mínima (C_{min}^{ss} ou C_{vale}^{ss}).
- **Pico:** concentração plasmática máxima (C_{max}^{ss} ou C_{pico}^{ss}).
- **T_{max} :** tempo para atingir o pico de concentração.
- **Flutuação:** $(C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss})$.
- **Acúmulo:** $1/(1 - e^{-kel \cdot \tau})$.
- **Janela Terapêutica:** faixa de concentração plasmática do fármaco relacionada à eficácia ou ao sucesso terapêutico.
- **Esquema Terapêutico ou Regime Posológico:** dose fracionada e intervalo de dose (τ).
- **Meia-Vida Biológica:** tempo requerido para a concentração plasmática ser reduzida em 50% na fase de eliminação ($t_{(1/2)\beta}$).
- **Constante de Velocidade de Eliminação:** é a velocidade de transferência do fármaco do compartimento circulatório para fora do sistema biológico (kel).

- **Depuração Plasmática:** ou *clearance* total corporal é por definição o volume hipotético de plasma depurado do fármaco na unidade de tempo (CL_T).
- **Volume de Distribuição Aparente:** é o volume de fluido extravasal capaz de sequestrar

o fármaco do compartimento circulatório de forma a igualar as concentrações do fármaco no plasma e tecidos (V).

- **Concentração Plasmática do Fármaco no Platô ou Estado de Equilíbrio (C^{ss}).**
- **Tempo para Atingir o Platô (T^{ss}).**

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos

Parâmetro	Definição	Unidade	Equação
$t_{1/2\beta}$	Meia vida biológica	h	$0,693/Kel$
Kel	Constante de velocidade de eliminação rápida	h^{-1}	$(\ln C_1 - \ln C_2) / \Delta t$ onde: $\Delta t = (T_2 - T_1)$
$^{ss}AUC_T$ ou AUC_T^{ss}	Área sob a curva total, integração ponto a ponto no intervalo de dose	mg/L.h	Trapezóides (τ)
Cl_T	Depuração plasmática	mL/min.kg	$Dose/AUC_T$
V	Volume aparente de distribuição	L/kg	Cl_T/kel

* AUC_T : a área sob a curva de concentração plasmática no decurso do tempo (τ) após administração do fármaco é estimada pela integração ponto a ponto através de software específico.

6. BIBLIOGRAFIA

- BIRKETT, D.J. *Pharmacokinetics made easy*. Sidney: McGraw Hill, 1998.
- DASGUPTA, A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. *Clin. Chim. Acta*, v.377, p.1-13, 2007.
- DIPIRO, J.T.; SPRUILL, W.J.; BLOUIN, R.A.; PRUEMER, J.M. *Concepts in Clinical Pharmacology*. 3.ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2002.
- DIPIRO, J.T.; TALBERT, R.L.; YEE, G.C.; MATZKE, G.R.; WELLS, B.G. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5.ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2002.
- EADIE, M.J. Therapeutic Drug Monitoring-antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v.52, p.11S-20S, 2001.
- GOODMAN AND GILMAN. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9.ed. McGraw-Hill, 1996.
- HALLWORTH M.; CAPPS N.; *Therapeutic drug monitoring & Clinical Biochemistry*. ACB Venture publications, 1993.
- HIDEAKI, N.; KOHSUKET, M.; SHIN-ICHIRO, M.; ICHIRO, I.; SHUN, H.; NOBUTADA, T. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. *Ther. Drug Monit.*, v.22, p.230-2, 2000.
- HUNG, C.C.; LIN, C.J.; CHEN, C.C.; CHANG, C.J.; LIU, H.H. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther. Drug Monit.*, v.26, p.534-40, 2004.
- LAURENCE, D.R.; BENNETT, P.N.; BROWN, M.J. *Clinical Pharmacology*. 8.ed., New York: Churchill Livingstone, 1997.
- RITSCHER, W.A.; KEARNS, G.L. *Handbook of Basic Pharmacokinetics, including Clinical Applications*. 6.ed. American Pharmacists Association, 2004.
- RIVA R.; ALBANI F.; CONTIN M.; BARUZZI, A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet.*, v.31, p.470-93, 1996.
- ROWLAND, M.; TOZER, T.N. *Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications*. 3.ed., Williams & Wilkins, USA, 1995.
- SHARGEL, L.; YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 4.ed., Stamford: Appleton & Lange, Connecticut, 1999.
- TAGUCHI, M.; HONGOU, K.; YAGI, S.; MIYAWAKI, T.; TAKIZAWA, M.; AIBA, T.; HASHIMOTO, Y. Evaluation of phenytoin dosage regimens based on genotyping of CYP2C. Subfamily in routinely treated Japanese patients. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, v.20, p.107-12, 2005.
- TATE, S.K.; DEPOND, C.; SISODIYA, S.M.; CAVALLERI, G.L.; SCHORGE, S.; SORANZO, N.; THOM, M.; SEN, A.; SHORVON, S.D.; SANDER, J.W.; WOOD, N.W.; GOLDSTEIN, D.B. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.102, p.5507-12, 2005.
- WINTER, M.E. *Basic clinical pharmacokinetics*. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- YUKAWA, E.; MAMIYA, K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using non-linear mixed effects model approach. *J. Clin. Pharm. Ther.*, v.31, p.275-82, 2006.

PARTE 2

Toxicologia Ambiental

2.1.

Ecotoxicologia

*Thais Guaratini, Karina Helena Moraes Cardozo,
David Domingues Pavanelli, Pio Colepicolo e Ernani Pinto*

SUMÁRIO

- | | |
|---|--|
| 1. Introdução – conceitos básicos | |
| 2. Distribuição, bioacumulação e biomagnificação de poluentes no meio ambiente | efeitos nas populações, comunidades e ecossistemas |
| 3. Mecanismos de biotransformação e degradação molecular de poluentes | 5. Avaliação de risco ecotoxicológico |
| 4. Respostas bioquímicas e fisiológicas de organismos expostos a poluentes e seus | 6. Biomarcadores de ambientes poluídos |
| | 7. Gerenciamento de resíduos tóxicos |
| | 8. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO – CONCEITOS BÁSICOS

Atualmente, quase todos os países reconhecem a necessidade do desenvolvimento sustentável e de práticas de produção denominadas “verdes”, que resultem em menos resíduos ou evitem o desperdício. Embora com iniciativas ainda tímidas para a gravidade do problema, algumas ações vêm sendo realizadas, principalmente na Europa e no Japão, visando a fabricação de produtos de maneira menos agressiva para o meio ambiente.

A ecotoxicologia pode ser definida como caracterização, entendimento e prognóstico dos efeitos deletérios de produtos químicos ou misturas de substâncias de origem antropogênica, ou seja, produzidas pelo ser humano no meio ambiente. Assim, a ecotoxicologia é o estudo dos efeitos tóxicos de substâncias químicas e efluentes industriais em uma população, na comunidade e também no ecossistema, bem como das medidas necessárias para prever, conter ou tratar os danos causados (Figura 1).

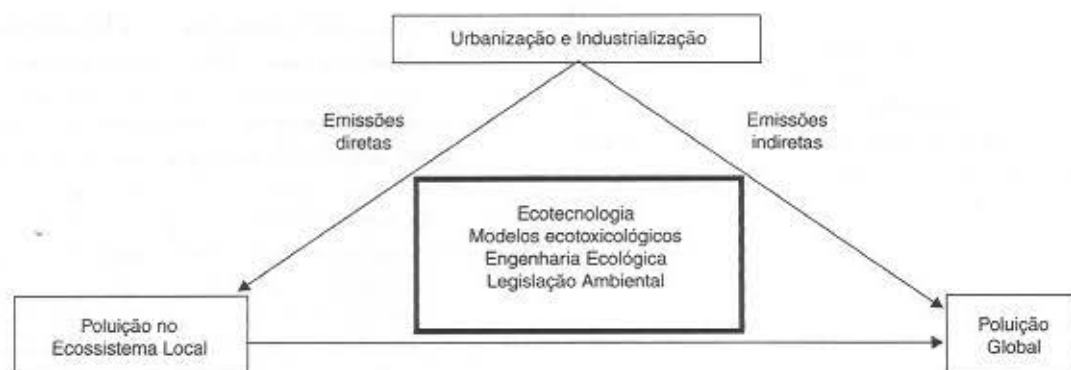


Figura 1. Efeitos antropogênicos no ambiente e ferramentas para resolver os problemas.

Dentre as classes dos poluentes de origem antropogênica mais comuns, podem-se destacar os agrotóxicos, como herbicidas, inseticidas, fungicidas, íons inorgânicos como metais, solventes orgânicos, substâncias radioativas e produtos farmacêuticos, entre outros. Para o estudo deste assunto, é necessária a abordagem mul-

tidisciplinar, conforme ilustra a Figura 2, sendo fundamental o conhecimento de tais disciplinas para análise do efeito e determinação de seus mecanismos de ação, do risco e das prevenções necessárias, e gerenciamento de poluentes, além do entendimento da toxicologia sobre os diferentes níveis organizacionais da ecologia.

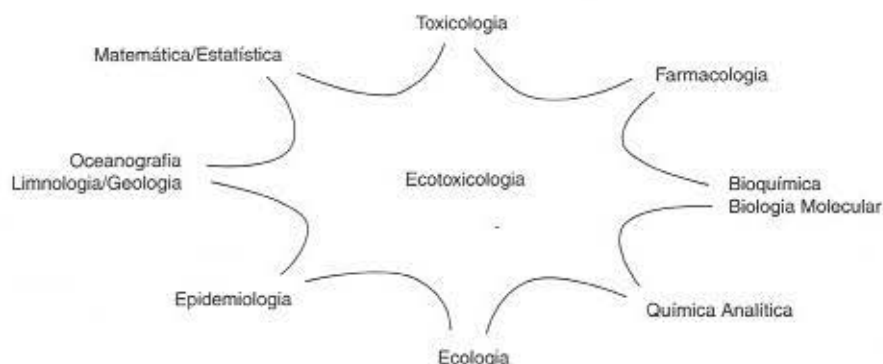


Figura 2. Interdisciplinaridade da ecotoxicologia.

O termo ecotoxicologia compreende, ainda, o estudo da influência de fatores bióticos e abióticos sobre a resposta aos poluentes. Os fatores bióticos incluem os tipos de organismos vivos envolvidos e suas características intrínsecas (como tamanho, fase de desenvolvimento, sazonalidade, estado nutricional, entre outras) e as biotransformações decorrentes. Já os fatores abióticos correspondem às características do ambiente (ar, água, solo/sedimentos) como temperatura, pH e oxigenação, além das transformações físico-químicas. Desta maneira, a ecotoxicologia trata de sistemas muito complexos, sendo muito difícil conhecer todos os componentes e processos ecológicos envolvidos no problema causado por poluentes de origem antropogênica. Porém, alguns modelos podem ser utilizados para fornecer informações importantes sobre as relações dos poluentes com o ambiente, sendo que muito tem se pesquisado, principalmente nas últimas décadas, a respeito de métodos que visam obter estimativas do problema causado por cada substância e os produtos de sua interação.

Este capítulo abordará aspectos gerais sobre ecotoxicologia, incluindo: 1) interação dos poluentes no ecossistema, ou seja, sua distribuição, bioacumulação e biomagnificação; 2) alguns mecanismos de biotransformação; 3) respostas bioquímicas e fisiológicas de organismos expostos a poluentes e seus efeitos em populações, comunidades e ecossistema; 4) avaliações de risco ecotoxicológico; 5) uso de biomarcadores e sua importância em ambientes poluídos; 6) gerenciamento de resíduos tóxicos e os métodos de biorremediação.

2. DISTRIBUIÇÃO, BIOACUMULAÇÃO E BIOMAGNIFICAÇÃO DE POLUENTES NO MEIO AMBIENTE

A distribuição de um poluente e de seus derivados nos diferentes níveis de um ambiente natural é parte importante da ecotoxicologia. O termo **distribuição** (em ecotoxicologia) refere-se ao local onde se encontra determinado poluente, uma mistura de poluentes, bem como seus derivados e/ou produtos de transformação, o que inclui os organismos e o ambiente externo (água, solo e ar). Também se considera, no termo distribuição, a localização final de uma substância em um organismo após sua dispersão no meio.

O termo **bioacumulação**, por sua vez, é mais geral e relacionado ao maior acúmulo, em relação à eliminação, de substâncias como praguicidas (p.ex., DDT), metilmercúrio, ou outros compostos químicos em organismo vivo ou parte dele. O processo de acumulação está diretamente relacionado à via que as substâncias se utilizam para serem absorvidas por

um determinado organismo. Estas vias podem ser a respiração, o consumo de alimentos contaminados, o contato pela epiderme, entre outras formas de absorção. O processo de absorção é que define se um organismo vai apresentar concentração mais alta de um composto do que no meio onde este se encontra. A bioacumulação de uma substância depende de sua velocidade de absorção, da via de absorção (p.ex., guelras de peixes, ingestão pela cadeia alimentar, contato com a pele) e da velocidade com que esta substância é eliminada pelo organismo, envolvendo processos de biotransformação. Depende ainda sua hidrofobicidade, fatores ambientais, físicos e biológicos.

Como regra geral, quanto maior for a hidrofobicidade da substância, maior serão a sua capacidade em se bioacumular em organismos como, por exemplo, em peixes. Uma outra forma de correlacionar a bioacumulação de um composto é pelo seu valor de constante de partição octanol/água (K_{ow}). Um valor alto de K_{ow} indica alta hidrofobicidade e normalmente também sugere alta capacidade de se bioacumular. No entanto, nem sempre a regra geral é válida. Metilmercúrio, por exemplo, acumula-se em peixes em grau muito maior do que o valor de K_{ow} apresentado por essa molécula.

A bioacumulação pode ocorrer de uma forma direta, pelo ambiente que envolve os organismos, conceito também denominado de bioconcentração; ou ainda, indiretamente, pela alimentação (biomagnificação). Quando a água passa, por exemplo, pelas brânquias de peixes, os compostos nela dissolvidos podem ter maior afinidade (lipofilicidade semelhante, de acordo com seu K_{ow}) no organismo em questão do que na água, tendendo a se acumular nos tecidos e, ocasionando assim, uma **bioconcentração**. A razão de equilíbrio entre a concentração de um composto específico em um organismo, em relação à dissolvida no ambiente que o circunda, é determinada pelo fator de concentração. Este fator é válido exclusivamente quando a única fonte da substância para o organismo é a sua difusão, sendo variável de acordo, não apenas com o tipo de organismo, mas com o tipo de substância analisada.

A **biomagnificação**, por sua vez, é o acúmulo de um poluente e/ou seus derivados, nos diferentes níveis tróficos, pela transferência via organismos menores, que são fontes de alimento para organismos maiores. Geralmente envolve uma sequência de etapas de bioacumulação que ocorrem ao longo da cadeia alimentar, resultando no aumento da concentração de um poluente em organismos do topo da cadeia (ou topo do nível trófico). Após esses processos, um organismo pode apresentar concentrações muito maiores de uma substância do que normalmente são

encontradas no ambiente ou nas espécies que utiliza como seu alimento. Desta maneira, a bioamplificação pode ser muito significativa se for considerado o mais elevado nível trófico e se a espécie em questão apresentar alta expectativa de vida. Por exemplo, no caso de tubarões, o acúmulo de compostos orgânicos cíclicos policlorados (PCB) pode ser muito elevado. Estudos recentes mostram níveis elevados de vários

compostos tóxicos em algumas espécies de tubarões e correlacionam esses resultados com o aparecimento de malformações reprodutivas (hermafroditismo). Além disso, a biomagnificação explica porque a maior porcentagem de DDT e de seus produtos de degradação, como DDE, é adquirida pelo ser humano por meio de sua cadeia alimentar (peixes e outros animais), e o consumo de água contaminada.

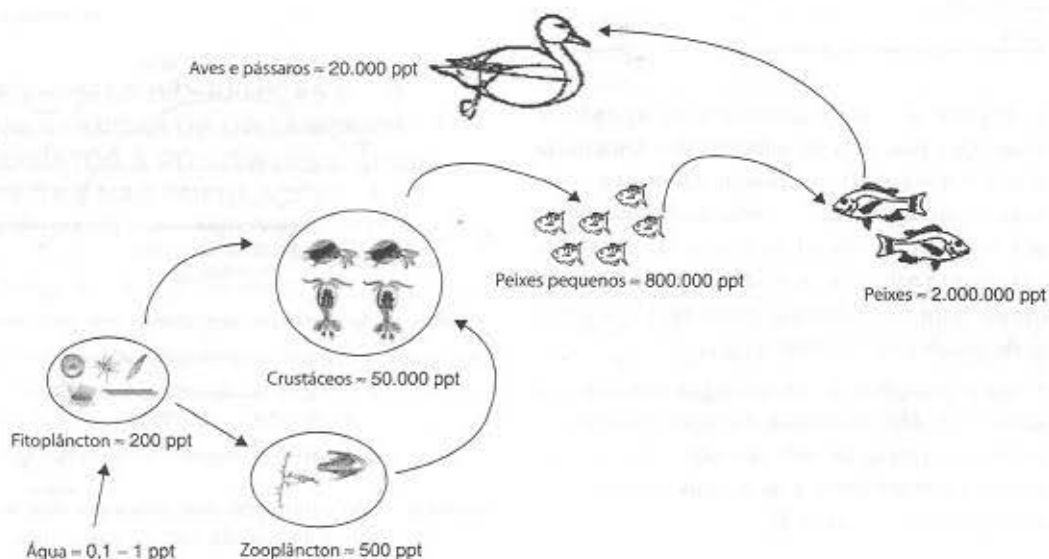


Figura 3. Bioacumulação de PCB no ambiente aquático e aves (ppt = partes por trilhão de PCB).

3. MECANISMOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO E DEGRADAÇÃO MOLECULAR DE POLUENTES

Assim como ocorre no metabolismo humano, a **biotransformação** de poluentes em determinado ambiente utiliza também enzimas específicas presentes nas mais variadas espécies de bactérias, algas, fungos, plantas, invertebrados, vertebrados, mamíferos etc., para a conversão desses compostos em metabólitos.

A velocidade de biotransformação de poluentes em um ambiente específico é um parâmetro muito importante em ecotoxicologia, pois, por meio desta variável, pode-se estimar a toxicidade de um composto, avaliando sua conversão em produtos de biotransformação. Novamente, uma analogia com o metabolismo humano é possível: se um composto tóxico é rapidamente metabolizado, resultando em molécula(s) não tóxica(s) no ambiente, provavelmente o composto não apresentará riscos expressivos a um ecossistema. No entanto, no caso de

metabólitos formados serem mais tóxicos do que o precursor, a compreensão do processo metabólico de biotransformação, em seus vários estágios, é essencial para a avaliação de risco e para a remediação do ambiente.

A investigação dos produtos de biotransformação presentes no ambiente pode ser bastante difícil, principalmente porque envolve diferentes espécies, que vão de organismos simples, como bactérias, procariontes e eucariontes unicelulares e organismos fotossintetizantes, a espécies mais complexas, como invertebrados, peixes e mamíferos. Além disso, a toxicidade de um poluente e/ou seus produtos de biotransformação pode variar significativamente entre espécies. Contudo, o processo global de biotransformação num ambiente é relativamente simples: reações enzimáticas alteram moléculas e as convertem em produtos mais polares.

Fundamentalmente, os mecanismos de biotransformação envolvem enzimas do metabolismo de Fase I (que apresentam citocromo P-450 e flavina) e de Fase II (Glutathione-S-transferase e outras enzimas).

Tabela 1. Algumas enzimas envolvidas no metabolismo de poluentes.

Fase I	Fase II
Álcool e Aldeído desidrogenases	Glutaciona transferase
Citocromo P-450 – monooxigenases	Metiltransferase
Flavina – monooxigenases	Sulfotransferases
Monoamino oxidase	Tiol transferase
Xantina oxidase	UDP-glucuronosil transferases
Esterases	Acetiltransacetilase

As enzimas da Fase I compreendem as monooxigenases que possuem as subunidades citocromo P-450 (CYP-450) ou flavina (flavoproteínas) e ainda esterases, desidrogenases e oxidases. As monooxigenases realizam oxidação às custas de cofatores e de oxigênio molecular. Um dos átomos do O_2 é transferido para um substrato (poluente) e o outro átomo de oxigênio é reduzido à água.

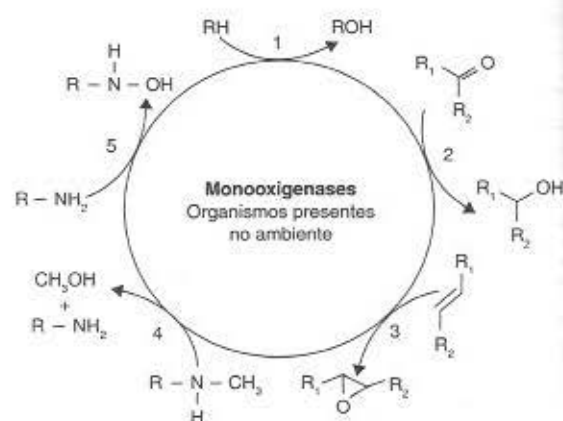
A maior categoria de monooxigenases é a que apresenta CYP-450, compondo perto de 500 variantes de enzimas (cerca de 400 variações são reportadas apenas em mamíferos, e as demais variantes em outros organismos – Figura 4).

**Figura 4.** Número de isoformas de CYP-450 presentes em diversas espécies.

As reações envolvidas na biotransformação de poluentes são muito similares entre si e envolvem o oxigênio molecular e o transporte de elétrons. Contudo, os substratos e produtos podem vir de diferentes classes químicas e diversos tipos de reações enzimáticas podem ocorrer. A Figura 5 exemplifica os cinco principais tipos de reações. A atividade enzimática e a biossíntese de enzimas são induzidas pela exposição a poluentes.

As monooxigenases que apresentam flavina (FMO) também estão envolvidas em reações de oxidação no processo de biotransformação. A maior diferença entre esse sistema e o das CYP-450 é que as FMO

não atuam como oxidantes de átomos de carbono. Ainda, em comparação ao CYP-450, o sistema FMO não é induzido pela exposição a poluentes. As FMO não possuem o grupo prostético heme. No entanto, FMO e CYP-450 requerem a presença de NADPH e O_2 , ambas apresentam isoenzimas (variantes) e são localizadas no retículo endoplasmático (no caso de células eucariotas) ou livres no citoplasma (no caso de procariontes).

**Figura 5.** Representação das principais reações bioquímicas que as monooxigenases desempenham. (1 – hidroxilação; 2 – Redução de carbonila; 3 – Formação de epóxido; 4 – Desaminação; 5 – Desalquilação.). As reações ocorrem às custas de NADPH e na presença de O_2 em meio ácido.

As reações enzimáticas da Fase II envolvem glucuronidação, sulfonação, acetilação, metilação, conjugação com glutatona (GSH) e conjugação com aminoácidos. A maioria destas reações de Fase II resulta em um aumento do peso molecular e da polaridade dos poluentes. Não necessariamente as reações da Fase II de biotransformação são precedidas por reações de Fase I. Outras exceções são a metilação e a acetilação, que promovem a diminuição da solubilidade de poluentes na água.

Muita atenção vem sendo dispensada à conjugação de compostos eletrofílicos resultantes da Fase I de biotransformação com a glutatona (GSH), que é catalisada pelas glutatona S-transferases (GST), em várias espécies expostas a poluentes orgânicos e metais pesados. As GST também atuam no transporte intracelular, na manutenção do balanço oxidativo e no controle da peroxidação lipídica. A toxicidade de muitos compostos exógenos pode ser modulada por indução das GST. O efeito de agentes indutores na

atividade total desta enzima tem sido observado em diversas espécies de peixes após exposição a PAH, PCB, pesticidas organofosforados e carbamatos. No entanto, outros estudos indicam que não há efeito ou que há inibição das GST por este tipo de compostos. Alguns trabalhos mostram ainda, valores significativamente mais elevados de GST em peixes de locais onde há despejo de efluentes industriais. Pode ocorrer indução de GST em resposta à presença de metais pesados.

4. RESPOSTAS BIOQUÍMICAS E FISIOLÓGICAS DE ORGANISMOS EXPOSTOS A POLUENTES E SEUS EFEITOS NAS POPULAÇÕES, COMUNIDADES E ECOSISTEMAS

Estudos em biologia moderna têm se voltado à compreensão das estratégias adaptativas que conferem resistência aos organismos frente às adversidades do ambiente. A capacidade intrínseca de percepção, sinalização e resposta às variáveis ambientais é uma característica comum a todos os organismos,

importante na manutenção de seus processos vitais, durante condições de estresse ambiental. Desta maneira, os organismos respondem ao estresse induzido por poluentes para se protegerem, ou seja, prevenindo ou diminuindo a interação do poluente com os componentes celulares, ou ainda recuperando-se de danos já causados.

As células constituem o sítio primário de interação entre os poluentes e os sistemas biológicos. Estudos bioquímicos podem, assim, fornecer informações relevantes: 1) para análises da relação entre exposição, efeitos primários e consequências ecológicas; 2) sobre mudanças provocadas quando acionados os mecanismos de proteção celular; 3) sobre possível mecanismo de ação, que é fundamental para extrapolação e predição de outros efeitos.

Algumas respostas celulares facilitam a identificação de uma toxicidade específica, podendo ser utilizadas como sensores no diagnóstico ambiental. No contexto da ecotoxicologia, a toxicidade avaliada em nível celular é muito importante, pois suas alterações podem desencadear reações em cadeia, resultando em mudanças ecológicas (Figura 6).

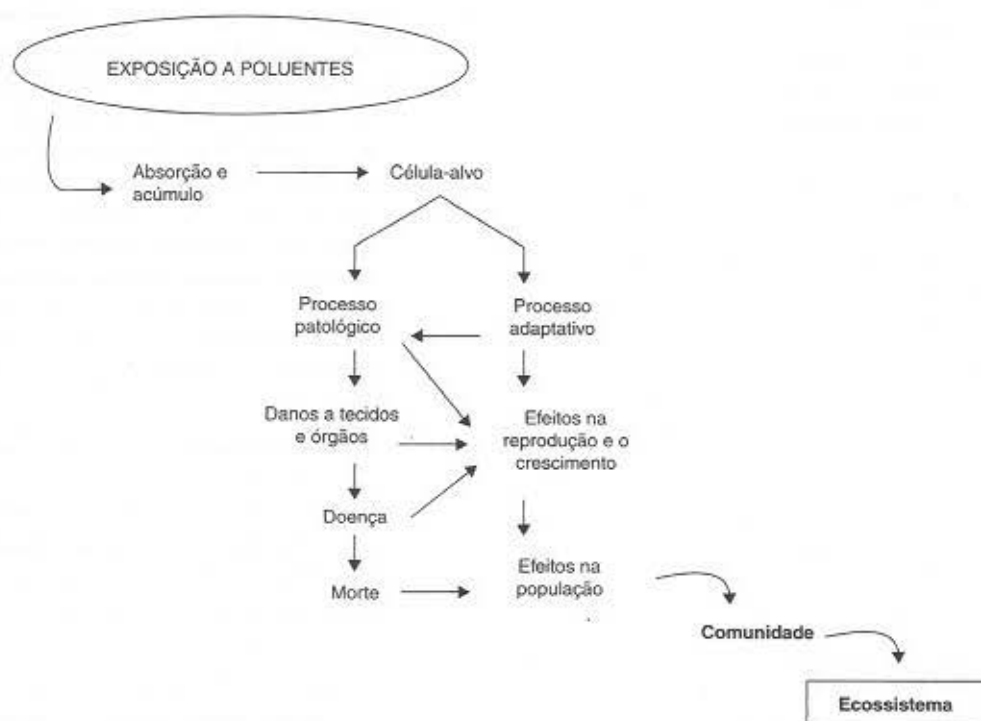


Figura 6. Reação em cadeia desencadeada por poluentes, atingindo até os níveis mais complexos da natureza.

Exemplos marcantes de quais respostas celulares podem resultar em mudanças significativas do ecossistema são as alterações genéticas disparadas por poluentes ambientais que provocam um processo denominado "micro-evolução devido à poluição", podendo ser visto no decorrer de algumas gerações. Essas mudanças evolutivas ocorrem devido a danos genéticos diretos ou indiretos e dependem do grau de toxicidade dos agentes poluentes. Os efeitos diretos estão relacionados ao dano que a substância exerce sobre o código genético, incluindo mutações pontuais, rearranjos nos cromossomos, inversões, depleções, adições, formações de adutos de DNA, quebra de bases do DNA e aberrações mitóticas. Essas alterações podem ser vistas em células somáticas e/ou em gametas de indivíduos expostos no laboratório ou em campo. Quando células somáticas são afetadas, uma série de mudanças fisiopatológicas pode ocorrer, sendo que as funções metabólicas podem ser prejudicadas e, conseqüentemente, reduzida a viabilidade populacional. Diferentemente de quando gametas são atingidos e as mudanças ocorridas podem ser transmitidas a seus descendentes, os danos em células somáticas não são passados a outras gerações, podendo provocar alterações imediatas no ecossistema. Os danos genéticos indiretos, por sua vez, são resultados de alterações na variabilidade genética de uma população, induzidas por poluição. Porém, pelo fato de a composição genética ser constantemente alterada por eventos naturais, torna-se difícil determiná-la e correlacioná-la aos poluentes. Sendo assim, todos esses processos de microevolução devidos à poluição poderão resultar em alterações da maneira como as espécies envolvidas interagem no ecossistema, sendo possível escalar os efeitos adversos aos outros níveis organizacionais.

Para evitar danos maiores, as células possuem mecanismos de defesa e reparo. Os processos adaptativos incluem respostas celulares de curto e médio prazos, dentro de limites geneticamente estabelecidos, que envolvem reorganizações de vias bioquímicas e ativação de proteínas de defesa. Os organismos e as células respondem diferentemente a uma situação adversa ou ainda na presença de poluentes. Esta capacidade de adaptação bioquímica é, portanto, uma importante propriedade encontrada em todos os seres vivos, e é responsável pela ampliação dos seus limites de resistência às adversidades do meio. A longo prazo, a plasticidade e a eficácia de tais mecanismos moleculares de resistência parecem ser importantes no estabelecimento de características adaptativas que aumentem a aptidão dos organismos, ao longo do processo evolutivo.

Uma das respostas preferenciais ao estresse ambiental envolve a indução de metalotioneínas, fitoquelatinas, proteína de choque térmico e antioxidantes, entre outros. Ao contrário das metalotioneínas, das proteínas de choque térmico e dos antioxidantes enzimáticos ou de baixo peso molecular, as fitoquelatinas são encontradas exclusivamente em plantas, leveduras e algas. Recentemente, um gene que a codifica foi clonado em uma espécie de verme. A abundância intracelular desta classe de proteínas complexantes de metais, que podem ter tamanho e peso molecular diversos, está diretamente relacionada com a presença de metais bivalentes. Elas são compostas pela repetição de três aminoácidos (glutâmico - Glu, cisteína - Cys e glicina - Gly), sendo que a repetição de dois deles (Glu e Cys) define o tamanho da proteína. Seu precursor inicial é a molécula de glutatona reduzida (GSH) e o seu gene não é codificado no núcleo, não sendo, portanto, biossintetizadas no ribossomo. Estudos realizados recentemente mostram que as fitoquelatinas são inespecíficas, mas apresentam fundamental importância na complexação de metais como chumbo, zinco, antimônio, prata, níquel, mercúrio, cobre, estanho, ouro e bismuto.

O fato de alterações na estrutura celular e fisiologia resultarem ou não em efeitos tóxicos dependerá de vários parâmetros, como as respostas adaptativas envolvidas. Porém, é certo que as mudanças celulares provocadas influenciam em parâmetros populacionais importantes, como seu crescimento, desenvolvimento, reprodução e saúde. Como já foi dito anteriormente, enquanto a toxicologia clássica estuda os efeitos da toxicidade química sobre os indivíduos, a ecotoxicologia está interessada nos efeitos causados pelos poluentes nas populações, nas comunidades e, por fim, em todo o ecossistema. Cabe aqui definir o conceito de ecossistema, que consiste no conjunto dos relacionamentos que os organismos vivos e o ambiente mantêm entre si, em harmonia. A alteração de um único elemento pode causar perda do equilíbrio existente, o que acontece quando um poluente passa a ser inserido em um determinado ecossistema.

Qualquer ecossistema pode ser influenciado pelo ser humano por causar:

- poluição aquática, que chega aos rios pela descarga de efluentes, resultado da atividade agropecuária, residencial e industrial;
- alteração na precipitação química;
- poluição atmosférica;
- mudanças no relevo, que podem mudar o transporte de substância de uma região para outra, esteja esta suspensa em água, poeira ou no ar;

- mudanças quantitativas e qualitativas de espécies, pela adição de determinado poluente;
- mudanças quantitativas e qualitativas de espécies, pela exploração indiscriminada de uma delas, provocada, por exemplo, pelo extrativismo.

Uma das respostas populacionais mais frequentes frente à poluição é a mudança no balanço entre as espécies coexistentes, ou seja, enquanto algumas exibem tendência à extinção, outras apresentam aumento na taxa de crescimento, podendo alterar, portanto, a biodiversidade. Vale lembrar que mesmo o mais simples ecossistema contém uma quantidade considerável de espécies, o que dificulta muito prever os efeitos dos poluentes, mesmo que os efeitos individuais em cada espécie sejam conhecidos. Portanto, efeitos deletérios num ecossistema são normalmente difíceis de serem detectados, uma vez que esses efeitos tendem a se manifestar longos períodos após a introdução do(s) poluente(s). Quando o efeito passa a ser visível, os processos destrutivos podem ter chegado a um ponto no qual não seja mais possível revertê-los ou remediá-los.

A toxicidade dos poluentes varia em função do tempo e de suas concentrações, podendo ser dividida em efeitos agudos ou crônicos:

- os **efeitos agudos** são causados por rápidas exposições a altas concentrações de poluentes. São os efeitos mais perigosos, podendo causar graves desordens fisiológicas até a morte por envenenamento; o exemplo mais clássico é a exposição ao cianeto, que, por inibir irreversivelmente a cadeia respiratória, causa morte mesmo quando em doses baixas;
- os **efeitos crônicos** estão relacionados com a exposição prolongada de concentrações baixas, o que resulta em efeitos por acumulação; são os principais focos de estudos em ecotoxicologia.

Além disso, a ação de substâncias tóxicas nos organismos vivos é condicionada a vários fatores ecológicos, intrínsecos e extrínsecos, peculiares a cada ecossistema. Os **fatores intrínsecos** referem-se às características da espécie a ser estudada, como sua genética, estado fisiológico, ciclo de vida, entre outros. Os **fatores extrínsecos** referem-se a fatores ambientais (temperatura, pH, salinidade, dureza da água, características físico-químicas do solo, entre outros), que podem modificar quimicamente o poluente, tornando-o menos ou mais tóxico, afetando sua disponibilidade e alterando a tolerância dos organismos ao mesmo.

Um dos casos mais conhecidos de danos causados por poluentes ao ecossistema foi o da contaminação

por mercúrio da baía de Minamata na década de 1950. Na ocasião, uma indústria química utilizava Hg^{+2} na fabricação de cloreto de polivinila (PVC) e descarregou seus resíduos, que continham mercúrio, na baía. A contaminação da fauna marinha pelo metilmercúrio formado foi a causa direta da intoxicação humana, já que as comunidades vizinhas à baía tinham como principal dieta os peixes e os frutos-do-mar. Milhares de pessoas foram contaminadas, o que ocasionou a morte de centenas delas e a enfermidade, por conta disso, ficou conhecida como “doença de Minamata”.

O principal alvo do metilmercúrio é o sistema nervoso central e, dentre os sintomas, pode-se citar fraqueza muscular, dormência dos membros, incoordenação motora e muscular, deficiências visuais, perda da audição, dificuldade de fala, letargia etc. O metilmercúrio também atinge os fetos durante a gestação e mesmo fetos de mães contaminadas levemente podem apresentar danos cerebrais profundos e até mesmo fatais. Os sintomas apresentados por essas crianças são similares ao da paralisia cerebral. Grande número de crianças, com deformidades causadas pela doença, foi registrado nos anos que se seguiram à catástrofe japonesa, que certamente está entre os principais desastres ambientais dos tempos modernos. No Brasil, um caso semelhante de intoxicação por mercúrio ocorreu na década de 1980 na região da Serra Pelada, no estado do Pará. Este, porém, proveniente das minerações de ouro, provocou uma série de danos nos organismos expostos, aparecendo posteriormente em algumas gerações.

Recentemente, alguns desastres ambientais têm sido relatados pela contaminação e pelos efeitos biológicos de substâncias denominadas **desreguladores endócrinos** (DE), que são caracterizadas por interferir nas funções do sistema endócrino, afetando a saúde de animais e/ou de seus progêntos. Esses DE são encontrados no meio ambiente em concentrações da ordem de 10^{-1} e 10^{-2} e podem interferir na funcionalidade do sistema endócrino mediante pelo menos três mecanismos: mimetizando a ação de hormônios naturalmente encontrados nos organismos; bloqueando os receptores hormonais; ou afetando a síntese, o transporte, o metabolismo e a excreção dessas moléculas naturais. Esses disruptores do sistema endócrino abrangem grande faixa de compostos com estruturas distintas que incluem hormônios sintéticos e naturais, outras substâncias naturais e grande quantidade de substâncias sintéticas. Como exemplo, pode-se citar hormônios naturais, como progesterona e testosterona biossintetizados por humanos e animais e fitoestrogênios encontrados em algumas plantas, além de substâncias sintéticas, destacando-se os inseticidas organoclorados como DDT, DDE, metoxiclor e diel-drinos, PCB, ftalatos e bisfenol-A, entre outras.

Grande parte da evidência em humanos dos prováveis efeitos dos DE foi o aparecimento de câncer no sistema reprodutivo de filhas de mulheres que usaram o estrogênio sintético DES (dietilestilbestrol) na gravidez para evitar aborto, entre os anos de 1940 a 1970. Os filhos homens dessas mulheres também apresentaram distúrbios, tendo-se maior incidência de anormalidades em seus órgãos sexuais, contagem média diminuída de espermatozoides, bem como maior risco de desenvolvimento de câncer de testículos.

Dentre importantes efeitos causados pelos DE, pode-se citar o estudo inicial realizado por um grupo dinamarquês que mostrou um declínio na qualidade do sêmen de homens num período de 50 anos e o aparecimento de anomalias no sistema reprodutivo de jacarés do lago Apopka, Flórida, contaminado com o pesticida DDT e seu metabólito, DDE. Este último exemplo é o mais famoso dos efeitos ambientais provocados pelos disruptores endócrinos e trouxe como consequência uma ameaça à população futura de jacarés daquela área, uma vez que escasso número de ovos estavam sendo incubados e, dos incubados, poucos sobreviviam. Além disto, as anomalias presentes no sistema reprodutivo dos jacarés que nasciam, poderiam prejudicar a sua função reprodutiva.

Diversos outros efeitos biológicos, como a diminuição da fertilidade em aves, peixes, crustáceos e mamíferos, a diminuição do sucesso de incubação em aves, peixes e tartarugas, a feminização de peixes, aves e mamíferos machos e as alterações no sistema imunológico de aves e mamíferos, vêm sendo associados aos DE. Em seres humanos esses efeitos incluem a redução da quantidade de espermatozoides, o aumento da incidência de câncer de mama, de testículo e de próstata e a endometriose.

Vale ressaltar que, embora diversas evidências válidas mostrem que concentrações elevadas destes chamados DE causem problemas reprodutivos em animais de vida livre e de laboratório, muitos pesquisadores acham que não possam ocorrer danos comparáveis em humanos, considerando o nível ao qual estão expostos. De fato, alguns estudos mostrando o declínio no número de espermatozoides humanos e o aumento no índice de câncer testicular, muitas vezes não indicam correlação com ambientes mais poluídos, sendo que esses efeitos variam significativamente entre regiões geográficas, podendo ser um fenômeno geral. Assim, há controvérsias quanto às variações na contagem de espermatozoides em uma população, bem como a correlação desta com a exposição química é ainda desconhecida, embora pesquisas recentes indiquem que os DE afetem características sexuais em humanos.

Com esses exemplos, é possível afirmar que prever exatamente os danos ocasionados por poluentes no ecossistema é geralmente complexo. Isto porque a distribuição do poluente geralmente é desigual, o que afeta diretamente o grau de exposição; há grande variação entre as diferentes espécies expostas, dependendo do ecossistema e da variação genética; as interações entre populações, e as abióticas são complexas e ainda pouco conhecidas; freqüentemente os poluentes envolvidos representam mais de uma substância, ou seja, há presença também de outros poluentes, metabólitos ou produtos de degradação biologicamente ativos, que podem agir sinergisticamente. Porém, os estudos de ecotoxicologia não poderão evitar as extrapolações, tendo em vista a magnitude das estruturas e funções ecológicas, a biodiversidade e o crescente número de poluentes descartados no ambiente. Assim, o maior desafio desta área é o desenvolvimento de bases científicas confiáveis para a fundamentação dessas previsões, sendo que conhecimentos dos mecanismos moleculares, bioquímicos e fisiológicos podem aumentar a probabilidade de exatidão nas extrapolações.

5. AVALIAÇÃO DE RISCO ECOTOXICOLÓGICO

A avaliação do risco ecotoxicológico tem atingido grandes proporções pela conscientização de que alguns poluentes podem afetar o ecossistema de maneira deletéria, apesar de não tóxicos aos humanos. O desenvolvimento de metodologias para avaliar o risco ecotoxicológico é assunto amplo e complexo. Um dos objetivos destes testes é fornecer dados científicos que possam ser utilizados para avaliação do risco da presença de substâncias químicas no meio ambiente e na dinâmica populacional, assim como estabelecer limites de segurança nos mais diversos ecossistemas, pela comparação entre substâncias e predição dos efeitos ambientais.

Os dados de toxicidade obtidos para cada poluente podem ser utilizados para avaliar o **risco** ou **perigo** que oferecem, sendo estes definidos como a probabilidade de ocorrência de um dano, sob condições específicas de uso, e o potencial em causar um dano, respectivamente. O processo de **avaliação do risco** inclui etapas de formulação do problema, análises e caracterização do risco, que foram estabelecidas pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA – Environmental Protection Agency), a fim de direcionar a organização e a análise de dados para predição dos efeitos ecológicos. A formulação do problema baseia-se no desenvolvimento de um modelo conceitual, avaliando-se todas as informações, como a fonte e as características de exposição e do ecossis-

tema em risco, bem como os possíveis efeitos ecológicos. A análise envolve a avaliação da exposição e a relação do contaminante com os efeitos ecológicos provocados, enquanto que a caracterização do risco é uma estimativa final do risco pela extrapolação da exposição sobre o ambiente, estabelecendo-se evidências e determinando-se os efeitos ecológicos.

A avaliação do risco de determinado poluente é geralmente baseada em mais de um modelo experimental. Isto se faz necessário para abranger os riscos de redução de tamanho e densidade populacionais, redução na biodiversidade, efeitos na distribuição das diferentes espécies e na estrutura ecológica de ecossistema, principalmente a longo prazo. Com o risco devidamente avaliado, a próxima etapa é o seu gerenciamento. O **gerenciamento do risco**, por sua vez, estuda as soluções para o problema detectado e trata da elaboração de um plano de comunicação e das medidas regulatórias baseadas na avaliação do risco.

No Brasil, de acordo com os estudos sobre o possível impacto do poluente, o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) estabelece o seu Potencial de Periculosidade Ambiental (PPA). Estes estudos incluem avaliações como:

- características físico-químicas do poluente;
- comportamento ambiental, ou seja, as interações do poluente com o ambiente, como degradação, mobilidade, sorção etc.;
- toxicidade em organismos-modelo;
- genotoxicidade, embrio-fetotoxicidade, carcinogenicidade, entre outros ensaios que se aplicam a animais superiores.

Diferentes organismos podem ser afetados por poluentes, cujos efeitos são consequência não somente de sua toxicidade e exposição, como também da via de administração. Esta toxicidade, por sua vez, é diretamente relacionada com o seu tempo de vida no ambiente, sendo que substâncias que são facilmente degradadas não representam perigo significativo, se seu produto de degradação não apresentar a mesma atividade. Para avaliar a toxicidade de determinada substância no ambiente, são realizados frequentemente testes com organismos vivos, avaliando-se parâmetros como mudanças bioquímicas, fisiológicas, reprodutivas ou comportamentais. Porém, o fato desses poluentes poderem atuar por diferentes mecanismos de ação, torna difícil a extrapolação entre espécies. Mesmo assim, por razões práticas e éticas, esses testes são realizados em número limitado de espécies, sendo que os órgãos regulatórios decidem sobre as quantidades mínimas que podem ser encontradas no ecossistema, com base nesses resultados. Quando

se conhecem os mecanismos de toxicidade, torna-se mais fácil a extrapolação, ou até o desenvolvimento de métodos *in vitro* para prever a toxicidade. Todavia, esses valores em ecotoxicologia nunca são absolutos, nem mesmo os testes são rotineiros, podendo sofrer alterações de acordo com novos estudos.

Atualmente, a comunidade científica tem se esforçado para padronizar métodos confiáveis a fim de avaliar e classificar a toxicidade de poluentes no meio ambiente e prever os efeitos sobre os ecossistemas, possibilitando a diminuição do impacto ambiental. Ensaios de biotoxicidade são ferramentas úteis para determinar a viabilidade relacionada aos poluentes metálicos e orgânicos. São importantes para avaliar o impacto do poluente nos diferentes ecossistemas, vislumbrando medidas políticas de prevenção com relação a danos à biota. Os testes de toxicidade podem ser realizados em espécies isoladas no laboratório, no próprio ambiente, ou em sistemas controlados que simulam as condições do ambiente, denominados de **mesocosmos**. Em geral, estes testes consistem em submeter o organismo-teste a diferentes concentrações do poluente estudado, por um período de tempo pré-estabelecido, podendo ser avaliados efeitos agudos, crônicos, ou ainda subletais. Alguns destes testes estimam uma dose (ou concentração) que pode causar resposta tóxica à determinada porcentagem da população. Desta maneira, termos como CL_{50} e CE_{50} são comumente empregados, representando a concentração mínima para causar morte em 50% da população estudada, ou a concentração mínima para causar uma resposta em 50% da população estudada, respectivamente.

Alguns organismos, especificamente, vêm sendo utilizados nesses testes de ecotoxicidade. A sua escolha, entretanto, baseia-se em inúmeros parâmetros, como sua representatividade no ecossistema a ser avaliado, sensibilidade, facilidade de cultivo e conhecimento científico da espécie. Um exemplo de organismos amplamente utilizados para avaliar a toxicidade em ambientes aquáticos é o microcrustáceo *Daphnia magna* (Crustacea, Cladocera), que compõe o zooplâncton. O uso deste microcrustáceo em testes para avaliação de efeitos agudos está normatizado pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR 12713). Outro crustáceo também utilizado para avaliar o efeito de poluentes aquáticos é a *Ceriodaphnia ssp.* (Crustacea, Cladocera), cujos testes visando os estudos de toxicidade crônica encontram-se descritos na NBR 13373. Também para análise de ambientes aquáticos, são utilizados peixes, que atuam como bioconcentradores de determinadas substâncias presentes em concentrações muito reduzidas na água, bem como algas. Para avaliação dos efeitos de poluentes sobre o solo, costuma-se utilizar bacté-

rias heterotróficas ou espécies de minhocas, sendo comum o uso de *Eisenia fetida* (Sav.), e, mais recentemente, de *Lumbricus terrestris* L. No caso dos estudos para análise dos poluentes no ar, algumas plantas têm sido utilizadas. Porém, os resultados encontrados nos testes para avaliar a poluição atmosférica em campo não poderão ser exclusivamente relacionados aos poluentes do ar, pois a composição do solo também poderá exercer influência.

Esses testes com organismos vivos permitem além da detecção de concentrações muito baixas de poluentes, que não seriam detectadas em análises químicas, a avaliação dos efeitos que estes podem causar de forma integrada a todos os fatores perturbadores. Desta maneira, os bioensaios representam ferramentas fundamentais na conclusão do risco dos poluentes para o meio ambiente.

6. BIOMARCADORES DE AMBIENTES POLUÍDOS

Nos últimos anos, o uso de biomarcadores para a avaliação do potencial efeito tóxico de compostos químicos no meio ambiente vem ganhando bastante interesse. Neste sentido, cada vez mais biomarcadores têm sido desenvolvidos, a fim de fornecer dados mais confiáveis para a estimativa de efeitos, principalmente de exposição subletal a poluentes, sobre espécies relevantes.

Biomarcadores são definidos como uma resposta biológica a um ou vários compostos químicos que fornecem dados sobre exposição e, algumas vezes também, sobre efeitos tóxicos em nível de suborganismos ou organismos. A escolha de um potencial biomarcador para o monitoramento de ambientes poluídos deve considerar alguns fatores, como o organismo a ser utilizado, a correlação das respostas em função da concentração dos poluentes, a facilidade de medida e a especificidade das respostas, entre outros. Quanto ao organismo a ser selecionado, em ambientes aquáticos, por exemplo, moluscos bivalves são boas opções de espécies porque são sésseis,

sedentários, amplamente distribuídos em diferentes habitats, além de excelentes filtradores, o que favorece a bioacumulação de compostos tóxicos.

Em termos de especificidade, um biomarcador pode ser classificado desde altamente específico a não específico. O primeiro caso é valioso na detecção da exposição e do possível efeito adverso de um determinado componente químico, mas não fornece informações sobre quaisquer outros poluentes presentes no meio. Como exemplo, pode-se citar a enzima ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALA-D), que participa na via de biossíntese do grupo heme e cuja inibição ocorre exclusivamente por chumbo. O uso deste biomarcador permite, portanto, quantificar os danos causados por chumbo em um ambiente poluído, apesar de não ser possível obter informações a respeito de outros poluentes que possam estar presentes. Já os biomarcadores não específicos mostram que o ambiente em questão foi exposto a poluentes, sem, entretanto, identificar os compostos responsáveis. A indução de monooxigenases, por exemplo, é causada por uma variedade enorme de compostos químicos e é freqüentemente empregada como uma indicação da presença de poluentes em geral.

Estudos de biomarcadores em pássaros e em outras espécies terrestres vêm sendo menos explorados quando comparados aos realizados em espécies aquáticas. Nessas espécies terrestres, as respostas mais freqüentes utilizadas são a inibição de esterases por inseticidas organofosforados e carbamatos, a indução hepática do citocromo P-450 por vários poluentes, a inibição da ALA-D por chumbo, entre outros. Em plantas, biomarcadores específicos vêm sendo identificados em espécies sensíveis, e encontram-se em fase de estudos. Por exemplo, algumas espécies sintetizam fitoquelatinas em resposta à exposição a diferentes metais livres e alguns ensaios em laboratório já mostraram relações dose-resposta para os metais cádmio, cobre e zinco. A atividade de peroxidases também é outro biomarcador e, neste caso, para o monitoramento de poluentes atmosféricos como o dióxido de enxofre (SO₂).

Tabela 2. Alguns biomarcadores utilizados em ambientes aquáticos. AChE: acetilcolinesterase; EROD: Etoxiresorufina O-desetilase.

Biomarcador	Organismo	Poluente
Inibição da AChE	Peixes, moluscos e crustáceos	Pesticidas organofosforados e carbamatos
Indução de metalotioninas	Peixes	Metais como Zn, Cu, Cd, Hg
Indução da EROD ou citocromo P-450 1A	Peixes	PAH, PCB planares, dioxinas
Inibição da ALA-D	Peixes	Chumbo
Indução de vitelogenina	Peixes jovens e machos	Substâncias estrogênicas
Formação de adutos de DNA	Peixes, moluscos	PAHs, pesticidas amino triazinas

O uso de biomarcadores em programas de biomonitoração é uma técnica moderna na avaliação de danos ecológicos sofridos por ambientes poluídos e pode ser empregado por órgãos governamentais na composição de regulamentos que venham a ser aplicado no intuito de evitar danos ambientais. Os biomarcadores fornecem uma resposta ampla e integrada da exposição da espécie estudada a uma grande quantidade de compostos químicos. Embora algumas respostas bioquímicas não forneçam informações diretas dos efeitos de poluentes em níveis mais altos da organização biológica, podem antecipar prováveis impactos biológicos.

Apesar das vantagens do uso de biomarcadores, um problema corrente é encontrar uma relação entre a resposta e o possível efeito ecológico ao longo do tempo, sendo importante salientar que as propriedades de um ecossistema não correspondem à soma dos efeitos sobre cada espécie. Entretanto, esse fato não invalida o uso do biomarcadores e este problema pode ser solucionado, coletando um grande número de dados de diferentes populações que podem então ser utilizados para avaliar variações naturais que não estão relacionadas à exposição a um poluente, mas sim devido a condições fisiológicas, como idade e sexo, e condições ambientais, como temperatura.

7. GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS TÓXICOS

Os resíduos tóxicos podem ser considerados como um subgrupo de resíduos perigosos. Segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), os resíduos são analisados quanto aos seus riscos potenciais à saúde pública e ao meio ambiente, para que possam ser gerenciados adequadamente. Os resíduos são classificados em dois grupos: perigosos e não perigosos, sendo este último subdividido em não inerte e inerte. Esta classificação se dá de acordo com sua origem e características como inflamabilidade, corrosividade, reatividade, toxicidade e patogenicidade, incluindo ensaios de lixiviação e solubilização.

A classificação de um resíduo como tóxico, segundo a norma da ABNT NBR 10004, se dá em função de parâmetros como:

- ensaios de lixiviação;
- natureza e concentração do constituinte tóxico;
- potencial de migração para o meio ambiente;
- persistência e potencial de degradação para constituintes não perigosos;
- potencial de bioacumulação do constituinte ou do produto de degradação;

- efeitos nocivos pela presença de agente teratogênico, mutagênico, carcinogênico ou ecotóxico;
- parâmetros de dose e/ou concentrações letais (DL_{50} e/ou CL_{50}) em cobaias.

Alguns compostos tóxicos de interesse especial para o gerenciamento, presentes no solo e/ou água subterrânea em muitas áreas consideradas contaminadas, encontram-se descritos abaixo.

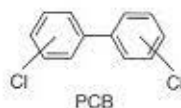
Inseticidas organoclorados. São amplamente utilizados no mundo devido a propriedades como estabilidade contra decomposição ou degradação ambiental, solubilidade baixa em água e alta toxicidade para os insetos. Em geral, os organoclorados têm probabilidade muito maior de encontrarem-se ligados à superfície do material particulado orgânico em suspensão na água e aos sedimentos nas regiões mais profundas, que dissolvidos na água.

Os organoclorados podem ser introduzidos em organismos vivos como peixes, os quais, por meio de processos de bioacumulação, podem apresentar concentrações milhões de vezes maiores do que a da água poluída. Ao longo da cadeia alimentar, podem sofrer biomagnificação, resultado de uma sequência de etapas de bioacumulação. A magnitude desses processos pode alcançar níveis perigosos. A quantidade de organoclorados ingerida, ao alimentar-se de um simples peixe da região dos Grandes Lagos, é geralmente maior que o teor total de organoclorados contido na ingestão de água dos mesmos Grandes Lagos consumida durante toda a vida.

Muitos dos compostos organoclorados são reconhecidos como poluentes orgânicos persistentes, apresentando propriedades tóxicas, resistência à degradação, possibilidade de bioacumulação, possibilidade de transporte pelo ar, pela água e pelas espécies migratórias através das fronteiras internacionais e possibilidade de serem depositados em locais distantes de sua liberação original, podendo se acumular em ecossistemas terrestres e aquáticos. Desta forma, foram adotadas medidas internacionais para a eliminação da produção, utilização e comércio de compostos como aldrin, clordano, dieldrin, endrin, heptacloro, hexaclorobenzeno, mirex e toxafeno, além de restrição para a produção e utilização de compostos como o DDT.

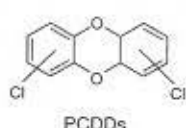
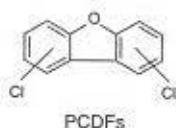
Uma ampla classe de inseticidas modernos é baseada em estruturas de organofosforados e carbamatos. Em geral esses compostos diminuem o problema de persistência e bioacumulação associado aos organoclorados, porém com aumento significativo na toxicidade aguda para seres humanos e mamíferos.

PCB. São compostos aromáticos formados de tal forma que os átomos de hidrogênio da molécula de bifenila (dois anéis de benzeno unidos por uma ligação simples carbono-carbono) possam ser substituídos por até 10 átomos de cloro:



São atrativos por serem líquidos, quimicamente inertes, difíceis de queimar, possuírem baixas pressões de vapor, serem de produção barata, serem excelentes isolantes elétricos, praticamente insolúveis em água e solúveis em meios hidrofóbicos. Foram usados como fluidos refrigerantes em transformadores e condensadores elétricos. São extremamente resistentes à decomposição por agentes químicos e biológicos, indicando que quantidades mínimas estão sendo volatilizadas e redepositadas constantemente na superfície de toda a Terra. Devido à sua persistência e hidrofobicidade, os PCB apresentam bioacumulação e biomagnificação nas cadeias alimentares.

O aquecimento de PCB produz pequenas quantidades de benzofuranos (os benzofuranos policlorados são conhecidos como PCDF), compostos de estrutura similar às dioxinas (as dioxinas policloradas são conhecidas como PCDD). Os PCDD e PCDF são compostos aromáticos tricíclicos formados por dois anéis de benzeno ligados por dois átomos de oxigênio nas dibenzo-p-dioxinas policloradas e por um átomo de oxigênio e uma ligação carbono-carbono nos dibenzofuranos policlorados e cujos átomos de hidrogênio possam ser substituídos por até 8 átomos de cloro:



Os PCB são reconhecidos como poluentes orgânicos persistentes, tendo sido adotadas medidas internacionais para a eliminação de sua produção, utilização e comércio. Entretanto, os PCB, assim como os PCDD, PCDF e HCB, são formados não intencionalmente e liberados a partir de processos térmicos envolvendo matéria orgânica e cloro como resultado de combustão incompleta ou reações químicas. As seguintes categorias de fontes industriais têm potencial de formação e liberação comparativamente altas dessas substâncias químicas no meio ambiente:

1. incineradores de resíduos, incluindo co-incineradores de resíduos urbanos perigosos ou dos serviços de saúde ou de lodo de esgoto;

2. queima de resíduos perigosos em fornos de cimento;
3. produção de celulose com utilização de cloro elementar, ou de substâncias químicas que gerem cloro elementar, em processos de branqueamento;
4. processos térmicos na indústria metalúrgica.

As substâncias acima podem também ser formadas e liberadas não intencionalmente a partir de processos de combustão de fontes residenciais e instalações baseadas na queima de combustível fóssil e de biomassa, incluindo queima de lixo a céu aberto, queima em aterros sanitários, crematórios, processos de tingimento de têxteis e de couro e processamento de óleo usado.

Hidrocarbonetos Aromáticos Polinucleares (PAH).

São compostos formados por combustão incompleta, especialmente de madeira e carvão, também emitidos para o ambiente pelos depósitos de lixo de plantas industriais que convertem carvão em combustível gasoso, pelas refinarias de petróleo e xisto. Gerados em quantidade substancial na produção de derivados do alcatrão de hulha, o creosoto, um preservante de madeira. Introduzidos também a partir de numerosas fontes como motores de combustão a gasolina e diesel, alcatrão da fumaça de cigarro, superfície de alimentos chamuscados ou queimados, fumaça da queima de madeira ou carvão e outros processos de combustão.

Os PAH possuem estrutura de anéis benzênicos condensados, grande estabilidade e geometria planar. As estruturas de alguns PAH são apresentadas abaixo:



Em contraste com seus análogos menores, os PAH com mais de 4 anéis benzênicos não permanecem no ar durante um longo tempo como moléculas gasosas. Devido à baixa pressão de vapor, condensam-se e tornam-se adsorvidos nas superfícies de partículas de fuligem e cinzas, sendo uma das vias de contato partículas respiráveis de tamanho submicrométrico.

Em razão da presença dos PAH em derivados de petróleo, são poluentes da água em função de derramamentos de óleo e combustíveis. Em rios e lagos encontram-se principalmente ligados a sedimentos. Muitos PAHs são conhecidos carcinógenos, como o benzo[a]pireno e o benzo[a]antraceno. PAH com alguns átomos de H substituídos por outros grupa-

mentos (como -NO_2 e -CH_3) são carcinógenos ainda mais potentes.

Metais Pesados. Estes diferenciam-se dos compostos orgânicos tóxicos por serem absolutamente não-degradáveis. Um enfoque especial foi dado para os elementos Hg, Pb, Cd e As (semi-metal).

A toxicidade desses quatro elementos depende em grande medida da forma química do elemento, isto é, de sua especiação. A toxicidade dos elementos difere substancialmente, dependendo se estes se encontram em suas formas metálica, catiônica ou ligados covalentemente a cadeias carbônicas. Bioquimicamente, o mecanismo de sua ação tóxica deriva da forte afinidade dos cátions pelo enxofre presente, por exemplo, nos grupamentos sulfidril (-SH) de enzimas.

O destino dos diferentes tipos de resíduos lançados no ambiente por atividades urbanas e/ou industriais varia muito em função de sua composição, sendo que podem ser enviados a diferentes tipos de aterros, incinerados, reciclados, submetidos a tratamentos térmicos, entre outros.

Os **aterros** de resíduos sólidos são diferenciados em aterros para resíduos perigosos, não inertes e inertes, com projetos de construção e instalação normatizados pela ABNT. Os aterros sanitários também são os principais pontos para armazenamento do lixo sólido municipal (LSM). Enquanto os resíduos municipais se decompõem, a água das chuvas, o líquido proveniente do próprio lixo e as águas subterrâneas que se infiltram no aterro, podem percolar através do lixo, produzindo um líquido chamado chorume. O chorume contém comumente ácidos orgânicos voláteis, como ácido acético e vários ácidos graxos, bactérias, metais pesados e sais de íons inorgânicos comuns, como Ca^{2+} . Entre os micropoluentes presentes no chorume do LSM incluem-se compostos orgânicos voláteis, como tolueno e diclorometano. O dióxido de carbono, gerado pela decomposição da matéria orgânica, pode tornar o chorume ácido, aumentando ainda mais sua capacidade de lixiviar metais presentes no próprio LSM. Geralmente o chorume de um aterro tem alta demanda de oxigênio e concentrações altas de metais pesados. O controle do chorume de um aterro é de importância prioritária, pela possibilidade de contaminação de águas subterrâneas e superficiais por percolação através do solo ou vazamentos do aterro.

A decomposição anaeróbica em aterros produz ácidos carboxílicos e ésteres voláteis. O cheiro doce e enjoativo que emana dos aterros é provavelmente devido a esses ésteres e a tioésteres. Além disso, são

emitidas quantidades significativas de gás metano à medida que os ácidos são decompostos em metano e dióxido de carbono. Com frequência o gás é liberado para a atmosfera. Em alguns aterros o gás metano é queimado à medida que é liberado para os respiros do aterro, o que é desejável em virtude do potencial efeito estufa do gás metano. O calor dessa combustão pode ser usado para geração de energia.

Outro destino possível para os diferentes tipos de resíduos é a sua **incineração**. A incineração possui como principal vantagem a redução substancial de volume dos resíduos. No caso de resíduos tóxicos ou perigosos, o objetivo é a eliminação do perigo tóxico. Os produtos resultantes dos incineradores são gases e resíduos de sólidos. Os resíduos de sólidos se dividem em cinzas de fundo (material não combustível coletado no fundo do incinerador) e cinzas volantes (matéria sólida finamente dividida, correspondente a constituintes inorgânicos). Em alguns casos, estes resíduos demandam tratamento posterior, para a detoxificação ou imobilização dos componentes perigosos. A lixiviação de metais pesados contidos nas cinzas dispostas inadequadamente constitui um exemplo de preocupação ambiental.

Os controles típicos dos sistemas de incineração são constituídos por filtros, para retenção de cinzas, lavadores, para retenção de cinzas e gases, utilização de chamas muito quentes, existência de oxigênio suficiente na zona de combustão e retenção dos compostos residuais pelo tempo necessário na zona de combustão, para a garantia da máxima eficiência na destruição e remoção dos resíduos.

O risco de possíveis emissões de substâncias tóxicas é uma preocupação constante nas unidades incineradoras. Compostos orgânicos de combustão incompleta e produtos orgânicos persistentes têm sido encontrados adsorvidos sobre partículas e nos gases emitidos pelos incineradores. Entre os produtos perigosos de possível formação nos incineradores encontram-se metano, benzeno, PAH, dioxinas, furanos e produtos orgânicos persistentes como os PCB, PCDD, PCDF e HCB. Os incineradores apresentam uma preocupação adicional com o aumento de emissões durante a finalização de suas atividades, acidentes ou falhas de energia, quando temperaturas mais baixas produziram quantidades muito maiores de substância tóxicas.

Um outro destino possível para alguns tipos de resíduos é a sua **reciclagem**, que colabora para a diminuição do lixo gerado, reduzindo, assim, o impacto ambiental. Os materiais mais coletados para reciclagem são papel, alumínio, aço e vidro (Tabela 3). Resíduos orgânicos também podem ser reciclados, pela compostagem, processo biológico que transforma este material

para a utilização na agricultura. Apesar do Brasil ser recordista mundial em reciclagem de latas de alumínio (89% em 2003, contra 50% em 1993) e a reciclagem de papel, por exemplo, ter subido de 38,8% em 93 para 43,9% em 2002, somente 2% do lixo no país são coletados seletivamente, segundo o IBGE. Isto, em grande parte, por apenas 6% das residências serem atendidos por serviços de coleta seletiva, que existem em apenas 8,2% dos municípios brasileiros.

Tabela 3 Materiais que podem ou não ser reciclados.

	Material possível de ser reciclado	Material que não pode ser reciclado
Papel	papel branco, papel misto, papelão, jornais e revistas,	carbono, celofane, plastificados e metalizados.
Metal	latas,	embalagens de aerossol, tampas, ferragens, arames e chapas.
Plástico	garrafas, frascos, potes, tampas, brinquedos, peças, sacolas e sacos,	isopor, espuma, acrílico, adesivos e fraldas.
Vidro	garrafas, copos, frascos, potes e cacos,	cristal, espelho, lâmpadas, louças e tubos de TV.

A disposição inadequada de resíduos domésticos e industriais, principalmente resíduos perigosos, implica na contaminação do solo, do ar e dos recursos hídricos superficiais e subterrâneos, sendo necessário, assim, a providência de medidas de remediação, na tentativa de minimizar o efeito dos contaminantes ao meio ambiente e à saúde humana.

As tecnologias de remediação de áreas contaminadas atualmente pertencem a três categorias: retenção e imobilização, mobilização e destruição. Em geral, essas tecnologias podem ser aplicadas *in situ*, ou seja, no lugar da contaminação, ou *ex situ*, removendo a matéria contaminada para outro local. Entre as técnicas associadas com retenção *in situ*, está a cobertura do local contaminado, especialmente com argila e/ou a colocação de muros de retenção de baixa permeabilidade que impeçam o espalhamento dos contaminantes. Um exemplo da retenção *ex situ* seria a colocação do solo escavado em um aterro especial. As técnicas de imobilização incluem solidificação e estabilização, especialmente úteis para resíduos inorgânicos. Resíduos concentrados podem ser solidificados por reações com cimento ou por vitrificação, diminuindo, desta forma, a solubilidade e a mobilidade dos contaminantes. As técnicas de mobilização são em geral efetuadas *in situ* e incluem lavagem do solo e extração de vapores contaminantes do mesmo, no caso em que sejam insolú-

veis em água e de alta volatilidade, como é a gasolina. O aquecimento do solo com o objetivo de aumentar a taxa de evaporação e a abertura de poços para a injeção de ar são, às vezes, empregados em conjunto na extração de vapor do solo. A lavagem de solo *in situ* é efetuada pela injeção de fluidos por cavidades situadas no subsolo, sendo o mesmo coletado em outros pontos. As técnicas de retenção, imobilização e mobilização não promovem a eliminação dos contaminantes. A destruição desses compostos pode ser feita por meio de tratamentos químicos ou biológicos (biorremediação), nos quais os contaminantes são transformados por vias químicas ou bioquímicas, respectivamente.

A biorremediação explora a capacidade de microorganismos, especialmente bactérias, fungos e algas, de degradarem muitos tipos de resíduos.

As técnicas de biorremediação em geral exigem determinadas condições como:

- resíduos susceptíveis à degradação biológica e presentes sob uma forma física acessível aos microorganismos;
- disponibilização de microorganismos apropriados;
- condições ambientais controladas, como temperatura, pH e nível de oxigênio.

O maior projeto de biorremediação da história foi o tratamento do petróleo derramado pelo navio *Exxon Valdez* no Alasca em 1999, consistindo na adição de fertilizantes contendo nitrogênio no litoral afetado, estimulando o crescimento de microorganismos nativos, incluindo os que podiam degradar hidrocarbonetos. Alguns exemplos de microorganismos utilizados de acordo com a substância poluidora estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Exemplo de gêneros utilizados como biorremediadores, em função do contaminante.

Contaminante	Gênero de microorganismos utilizados
Anéis aromáticos	Pseudomonas, Achromobacter, Bacillus, Arthrobacter, Penicillium, Aspergillus, Fusarium, Phanerocheate
Cádmio	Staphylococcus, Bacillus, Pseudomonas, Citrobacter, Klebsiella, Rhodococcus
Cobre	Escherichia, Pseudomonas
Cromo	Alcaligenes, Pseudomonas
Enxofre	Thiobacillus
Petróleo	Pseudomonas, Proteus, Bacillus, Penicillium, Cunninghamella

A maioria das biodegradações é constituída de processos que utilizam microorganismos aeróbios,

sendo mais rápidas e completas. Entretanto, existem muitos resíduos que podem ser degradados por microorganismos anaeróbios. Uma das vantagens da biodegradação anaeróbia é a produção de sulfeto de hidrogênio, que precipita *in situ* íons de metais pesados na forma de sulfetos.

Além dos microorganismos, as plantas também podem ser utilizadas na descontaminação *in situ* de solos e sedimentos, num processo denominado de fitorremediação. Os vegetais podem remediar poluentes por meio de três mecanismos:

- ingestão direta dos contaminantes e acúmulo no tecido da planta (fitoextração);
- liberação no solo de oxigênio e substâncias que estimulam a biodegradação de poluentes;
- intensificação da degradação por fungos e micróbios localizados na interface raiz-solo.

Exemplos de fitorremediação incluem plantas hiperacumuladoras de metais (sendo posteriormente cortadas e incineradas, e suas cinzas tratadas para a extração dos metais); plantas que absorvem substâncias orgânicas moderadamente hidrofóbicas (que incluem compostos como BTEX) e plantas que liberam no solo compostos, como enzimas e/ou quelantes, que diminuem a toxicidade ou degradam contaminantes.

Porém, a biorremediação apresenta algumas limitações, por não ser uma solução imediata, por exigir que o local a ser tratado suporte a ação dos microorganismos, além de que cada tipo de contaminante requer diferentes organismos. Algumas substâncias, denominadas de recalcitrantes ou bioimunes, são ainda resistentes à biodegradação. Outras biodegradam-se parcialmente, podendo ser transformadas em bioimunes ou mesmo em compostos mais tóxicos que os originais, como a conversão do solvente 1,1,1-tricloroetano no carcinógeno cloreto de vinila, mediante etapas abióticas e microbianas.

8. BIBLIOGRAFIA

- ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10.004**: Resíduos sólidos – Classificação. Rio de Janeiro, 2004, 63p.
- ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10.005**: Procedimento para obtenção de extrato lixiviado de resíduos sólidos. Rio de Janeiro, 2004, 16 p.
- ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10.006**: Procedimento para obtenção de extrato solubilizado de resíduos sólidos. Rio de Janeiro, 2004, 3p.
- ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10.007**: Amostragem de resíduos sólidos. Rio de Janeiro, 2004, 21p.
- ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 12.713**: Ecotoxicologia aquática – Toxicidade aguda – Método de ensaio com *Daphnia* spp. (Cladocera, Crustacea). Rio de Janeiro, 2003, 16p.
- ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 13.373**: Ecotoxicologia Aquática – Toxicidade crônica – Método de ensaio com *Ceriodaphnia* spp. (Crustacea, Cladocera). Rio de Janeiro, 2003, 12p.
- ANDERSSON, T.; FORLIN, L. Regulation of the Cytochrome-P450 enzyme-system in fish. *Aquat. Toxicol.*, v.24, n.1-2, p.1-19, 1992.
- BAIRD, C. *Química Ambiental*. 2.ed. Porto Alegre: Bookman, 2002. 622p.
- CHAPMAN, P.M.; WANG, F.Y.; JANSSEN, C.; PER-SOONE, G.; ALLEN, H.E. Ecotoxicology of metals in aquatic sediments: binding and release, bioavailability, risk assessment, and remediation. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, v.55, n.10, p.2221-2243, 1998.
- Decreto Nº 5.472, de 20 de junho de 2005. Promulga o texto da Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes, adotada, naquela cidade, em 22 de maio de 2001. Disponível em https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Atos2004-2006/2005/Decreto/D5472.htm. Acesso em 6 agosto 2007.
- FENT, K. Ecotoxicological problems associated with contaminated sites. *Toxicol. Lett.*, v.140-141, p.353-365, 2003.
- IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Brasil tem melhora na qualidade do ar, mas continuam intensos o desflorestamento e o uso de fertilizantes e agrotóxicos. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/04112004ids.shtm>. Acesso em 6 agosto 2007.
- IUPAC – INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. Glossary For Chemists Of Terms Used In Toxicology. *Pure and Applied Chemistry*, v.65, n.9, p.2003-2122, 1993.
- MEDINA, M.H.; CORREA, J.A.; BARATA, C. Micro-evolution due to pollution: Possible consequences for ecosystem responses to toxic stress. *Chemosphere*, v.67, n.11, p.2105-2114, 2007.
- NELSON, D.; KOYMANS, L.; KAMATAKI, T.; STEGEMAN, J.J.; FEYERISEN, R.; WAXMAN, D.J.; WATERMAN, M.R.; GOTOH, O.; COON, M.J.; ESTABROOK, R.W.; GUNSALUS, I.C.; NEBERT, D.W. P-450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, v.6, n.1, p.1-42, 1996.
- PRETTI, C.; COGNETTI-VARRIALE, A.M. The use of biomarkers in aquatic biomonitoring: the example of esters. *Aquat. Conservat. Mar. Freshwat. Ecosyst.*, v.11, n.4, p.299-303, 2001.
- SCHÜRMANN, G.; MARKERT, B. *Ecotoxicology: Ecological Fundamentals, Chemical Exposure and Biological Effects*. Berlin: Wiley, 1998. 936p.
- UNITED STATE GEOLOGICAL SURVEY. The Toxic Substances Hydrology Program. Disponível em: <http://toxics.usgs.gov/>. Acesso em 6 agosto 2007.
- WALKER, C.H.; HOPKIN, S.P.; SIBLY, R.M.; PEAKALL, D.B. *Principles of Ecotoxicology*. 2.ed. New York: Taylor & Francis, 2001. 309p.
- YING, G.G.; WILLIAMS, B.; KOOKANA, R. Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates – a review. *Environm. Internat.*, v.28, n.3, p.215-226, 2002.

Poluentes da Atmosfera

Danielle Palma de Oliveira e Fabio Kummrow

SUMÁRIO

1. Introdução
 - 1.1. Principais fontes de contaminação do meio ambiente
2. Poluição atmosférica
 - 2.1. Classificação dos poluentes do ar
 - 2.2. Fontes emissoras
 - 2.3. Efeitos tóxicos causados pelos poluentes do ar
 - 2.4. Avaliação da poluição do ar
 - 2.4.1. Índices de qualidade do ar utilizados no Estado de São Paulo
 - 2.4.2. Bioindicadores e biomonitoramento da qualidade do ar
 - 2.4.3. Biomonitoramento humano
 - 2.5. Avaliação dos efeitos da poluição do ar na saúde humana
 - 2.6. Principais poluentes atmosféricos
 - 2.6.1. Poluentes legislados pela resolução Conama n. 003
 - 2.6.1.1. Dióxido de enxofre (SO_2) e outros compostos de enxofre
 - 2.6.1.2. Material particulado (MP), partículas inaláveis (MP_{10}) e partículas finas ($\text{MP}_{2.5}$)
 - 2.6.1.3. Monóxido de Carbono (CO)
 - 2.6.1.4. Dióxido de nitrogênio (NO_2) e outros compostos de nitrogênio (NO_x)
 - 2.6.1.5. Ozônio (O_3)
 - 2.6.2. Poluentes não legislados pela resolução Conama n. 003
 - 2.6.2.1. Chumbo (Pb)
 - 2.6.2.2. Compostos orgânicos voláteis (COV)
 - 2.6.2.3. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA)
 - 2.7. Fenômenos atmosféricos e a poluição do ar
 - 2.7.1. Chuva ácida
 - 2.7.2. Inversão térmica
 - 2.7.3. Smog
 - 2.7.4. Efeito estufa e o aquecimento global
 - 2.7.5. Redução da camada de ozônio.
3. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

"If we are going to live so intimately with these chemicals – eating and drinking them, taking them into the very marrow of our bones – we had better know something about their nature and their power". Este trecho foi extraído do livro *Silent spring*, escrito por Rachel Carson em 1962. A publicação desta obra é um marco para a Toxicologia Ambiental, pois a partir desta data os movimentos ambientalistas foram iniciados. Em seu livro, Rachel Carson mostrou o impacto do lançamento indiscriminado de substâncias químicas no meio ambiente, baseando principalmente nos efeitos de praguicidas sobre os organismos, especialmente pássaros.

A Toxicologia Ambiental é uma das grandes áreas da Toxicologia e é de caráter multidisciplinar, abrangendo profissionais da Biologia, Química (orgânica, analítica e bioquímica), Anatomia, Genética, Fisiologia, Hidrologia, Microbiologia, Ecologia, Geologia, Botânica, Epidemiologia, Estatística e Direito. Esta área estuda os efeitos tóxicos de contaminantes ambientais sobre os organismos vivos e, embora seja comum relacionar efeitos tóxicos com saúde humana, todos os organismos vivos são relevantes para o equilíbrio dos ecossistemas. Assim, a Toxicologia Ambiental se fundamenta em dois princípios básicos:

1. A sobrevivência da espécie humana depende do bem-estar dos outros organismos e da disponibilidade de ar, água e alimentos de qualidade;
2. Tanto os agentes tóxicos de fontes antropogênicas, como os de origem natural podem causar danos aos organismos.

Considerando o estilo de vida e as tecnologias atuais, é utópico imaginar um mundo livre de substâncias químicas. Desta forma, o objetivo da Toxicologia Ambiental é conhecer os agentes tóxicos ambientais para que um controle eficaz possa ser realizado, visando prevenir ou minimizar danos às populações.

A poluição ambiental abrange uma série de aspectos, que vão desde a contaminação do ar, água e solo, até a desfiguração da paisagem, erosão de monumentos e edificações e a contaminação dos alimentos. É importante destacar que os compartimentos ambientais são intimamente relacionados entre si, sendo assim, dependendo de suas características físico-químicas, uma substância lançada na atmosfera pode, por exemplo, sedimentar-se no solo e ser lixiviada para um corpo d'água ou atingir um lençol freático. Ou pode ainda ser transportada por longas

distâncias através dos ventos. De forma análoga, compostos químicos presentes em efluentes industriais que são lançados em um rio podem volatilizar e contaminar a atmosfera ou depositar-se nos sedimentos. Outro dado importante é que as substâncias químicas são lançadas sob a forma de misturas complexas e ao atingir o meio ambiente podem sofrer diversos processos de transformação, formando inúmeros produtos, que podem ser mais ou menos tóxicos do que os originais. Estudos têm mostrado que os produtos de transformação são mais comumente encontrados no ambiente do que seus originais. Sendo assim, as populações estão expostas a incontáveis compostos, muitos deles ainda com estrutura e efeitos desconhecidos.

1.1. Principais fontes de contaminação do meio ambiente

As fontes de poluição ambiental podem ser de origem natural ou antropogênica:

- a) *Naturais* – provenientes de fenômenos da natureza:
 - atividade vulcânica;
 - incêndios florestais, não causados pelo homem;
 - maré vermelha;
 - acúmulo de arsênio em animais marinhos ou água.
- b) *Antropogênicas* – decorrentes das atividades humanas:
 - doméstica e urbana: esgoto doméstico, lixo doméstico, veículos automotores;
 - industrial: efluente industrial, lixo industrial, queima de combustível;
 - agropecuária: queimadas, fertilizantes, praguicidas.

2. POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA

Uma fina camada de gases chamada de atmosfera envolve o nosso planeta e permanece em contato com a superfície da Terra por gravidade. Essa camada é dividida em troposfera, estratosfera, mesosfera, termosfera, ionosfera e exosfera.

A troposfera é responsável pelo clima e é onde o efeito estufa ocorre. Representa a maior parte da massa da atmosfera e se estende por 20 km a partir do solo. Nesta camada, o ar é mais denso que nas demais e é formado por nitrogênio (78,08%), oxigênio (20,95%), argônio (0,93%), dióxido de carbono (0,035%) e outros gases como neônio, hélio, metano e monóxido de

carbono. O vapor de água também é um dos constituintes do ar, mas sua concentração varia muito (0 a 4%), dependendo da localidade e da hora do dia. Porém, devido a fenômenos naturais ou processos antropogênicos, os níveis destes gases no ar estão sendo constantemente alterados, pela liberação de SO_2 , H_2S , CO e outros. Essa alteração nos níveis dos gases da troposfera é conhecida como Poluição Atmosférica.

De acordo com a Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (Cetesb), "poluente atmosférico é toda forma de matéria ou energia com intensidade e em quantidade, concentração, tempo ou características, em desacordo com os níveis estabelecidos em legislação, e que tornem ou possam tornar o ar impróprio, nocivo ou ofensivo à saúde, inconveniente ao bem-estar público, danoso aos materiais, à fauna e à flora ou prejudicial à segurança, ao uso e gozo da propriedade e às atividades normais da comunidade".

Ao longo dos anos, diversos episódios agudos de poluição atmosférica foram relatados, sendo que um dos mais dramáticos ocorreu em Londres, em 1952. As temperaturas baixas, associadas à emissão dos veículos movidos a diesel, à queima de carvão nas lareiras domésticas e às condições meteorológicas desfavoráveis à dispersão da poluição fizeram com que a cidade ficasse envolta por uma densa nuvem de fumaça. Como consequência, as concentrações de SO_2 e material particulado atingiram níveis elevados, chegando a até 10 vezes acima dos limites máximos usualmente detectados na época, o que levou a um aumento de cerca de 3.500 pessoas, em relação ao número médio de óbitos registrados. Outros episódios semelhantes, porém menos graves, ocorreram no Vale Meuse, na Bélgica em 1930 e em Donora, Pensilvânia, EUA, em 1948. Esses eventos

claramente evidenciam a relação entre os níveis de poluentes atmosféricos com efeitos danosos causados nas populações expostas, mesmo quando os níveis dos compostos tóxicos não são tão altos. Tais efeitos têm sido observados tanto na mortalidade geral quanto por causas específicas, como doenças cardiovasculares e doenças respiratórias. Atualmente, diversos estudos vêm usando o número de internações hospitalares como um indicador dos efeitos da poluição na saúde da população.

No Brasil, há registros em jornais da década de 1960 e especialmente de 70 de episódios agudos de poluição do ar no estado de São Paulo que levaram a população ao pânico devido aos fortes odores, decorrentes do excesso de lançamento industrial de poluentes na atmosfera, causando mal-estar na população e lotando os serviços médicos de emergência. Por isso, no início dos anos 1960, foi criada a Comissão Intermunicipal de Controle da Poluição das Águas e do Ar - CICPAA, envolvendo os municípios de Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul e Mauá. As atividades da CICPAA, no início da década de 1970, foram incorporadas pela Superintendência de Saneamento Ambiental - Susam, vinculada à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e, em 1975, transferidas à Cetesb.

2.1. Classificação dos poluentes do ar

O nível de poluição do ar é medido pela quantidade de substâncias poluentes existentes na atmosfera. A variedade de substâncias que podem alterar a qualidade do ar é enorme, por isso, os poluentes foram agrupados de acordo com o grupo químico que os originou:

Tabela 1. Principais poluentes da atmosfera agrupados de acordo com o grupo químico de origem (Cetesb, 2007).

Compostos de enxofre	Compostos de nitrogênio	Compostos orgânicos	Monóxido de carbono	Compostos halogenados	Material particulado	Ozônio
SO_2	NO	hidrocarbonetos	CO	HCl	mistura de compostos no estado sólido ou líquido	O_3
SO_3	NO_2	álcoois		HF		formaldeído
H_2S	NH_3	aldeídos		cloretos		acroleína
mercaptanas	HNO_3	cetonas		fluoretos		PAN*
sulfatos	nitratos	ácidos orgânicos				

* PAN = nitratos de peroxiacila

Além da divisão acima citada, os poluentes da atmosfera podem ser classificados em *primários* e *secundários*.

- *Poluentes primários* são lançados diretamente da fonte de emissão. São responsáveis por mais de 98% da poluição do ar dos principais

centros urbanos do mundo. Como exemplos podem ser citados: monóxido de carbono, óxidos de enxofre (SO_x), hidrocarbonetos (HC), material particulado (MP) e óxidos de nitrogênio (NO_x). O CO é lançado em maior quantidade, seguido do SO_x e do HC. Porém, em termos de risco, o CO representa apenas 1,2% (considerando-se a probabilidade de ocasionar um efeito nocivo); sendo o SO_x o mais nocivo, com risco estimado de 34,6% em relação aos outros poluentes primários, seguido pelo MP, NO_x e HC e depois o CO (nas concentrações que ele consegue atingir no meio ambiente).

- *Poluentes secundários* são aqueles formados na atmosfera através da reação química entre poluentes primários e componentes naturais da atmosfera, como por exemplo, o ozônio, presente em baixas altitudes, ácido sulfúrico, PAN etc.

2.2. Fontes emissoras

As fontes emissoras dividem-se em *estacionárias* (fixas), como as indústrias e *móveis*, como os veículos automotores. A maior parte da poluição do ar nos grandes centros urbanos é produzida pelas indústrias e veículos automotores. As fontes estacionárias contribuem com o lançamento, em maior porcentagem, de SO_x e MP, e as fontes móveis com a maior emissão de CO, HC e NO_x .

Em relação à poluição do ar, a região metropolitana de São Paulo merece especial destaque, pois ocupa aproximadamente 0,1% do território brasileiro e é o terceiro maior conglomerado urbano do mundo, responsável por 1/6 do PIB nacional. A deterioração na qualidade do ar desta região é devida a emissões atmosféricas de cerca de 2.000 indústrias de alto potencial poluidor e por uma frota registrada de aproximadamente 7,3 milhões que representa cerca de 1/5 do total nacional. Segundo o Relatório da Qualidade do Ar da Cetesb de 2006, publicado em 2007, essas fontes de poluição são responsáveis pelas emissões para a atmosfera, dos seguintes poluentes: 1,48 milhão de toneladas/ano (t/ano) de monóxido de carbono (CO), 358,1 mil t/ano de hidrocarbonetos (HC), 331 mil t/ano de óxidos de nitrogênio (NO_x), 29 mil t/ano de material particulado total (MP) e 9,1 mil t/ano de óxidos de enxofre (SO_x). Desses totais os veículos são responsáveis por 97% das emissões de CO, 97% de HC, 96% NO_x , 40% de MP e 35% de SO_x . Considerando os combustíveis utilizados nos veículos, o diesel é o de maior potencial poluidor, seguido da gasolina. O álcool é o menos danoso ao meio ambiente, os veículos que utilizam esse com-

bustível emitem 3-4 vezes menos CO, HC e NO_x , além de não emitir SO_x e MP. A redução na taxa de emissão de NO_x é também importante para a diminuição dos níveis de ozônio em baixas altitudes, pois estes compostos de nitrogênio são os principais precursores de O_3 . Vale lembrar que o Brasil é o único país no mundo que conta com uma frota veicular que utiliza etanol em larga escala como combustível.

Se, por um lado, o aumento do uso de etanol como combustível é importante para a redução da emissão veicular de compostos tóxicos, por outro lado, estimula o aumento no plantio da cana-de-açúcar. Como consequência, ocorre um aumento na intensidade da queima da palha da cana que, da mesma forma que outros tipos de queima de biomassa, lançam na atmosfera altos níveis de MP, aldeídos, CO, HC e Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPA). O Estado de São Paulo concentra a maior produção de cana-de-açúcar do país, com área plantada de aproximadamente 2.500.000 hectares, representando cerca de 50% da área plantada no Brasil. Na época da colheita da cana-de-açúcar, é comum a queima da palha por motivos de produtividade, tais como: redução do esforço físico despendido pelo trabalhador braçal; aumento da capacidade diária de corte; redução no número de acidentes ocupacionais decorrentes do uso de facão, bem como redução de acidentes com animais peçonhentos; diminuição significativa da quantidade de matéria estranha (folhas, pontas, ervas daninhas); aumento da densidade de transporte de matéria-prima, entre outros.

2.3. Efeitos tóxicos causados pelos poluentes do ar

A qualidade do ar é um dos principais determinantes da saúde humana. Recentes estimativas indicam que anualmente dezenas de milhares de mortes prematuras podem estar relacionadas à exposição a poluentes atmosféricos. Por isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o ar limpo um importante requisito para a manutenção da saúde humana. Concentrações elevadas de poluentes atmosféricos podem também causar degradação da flora e da fauna e deterioração de monumentos históricos e construções modernas.

Os efeitos nocivos para o homem causados pelos contaminantes do ar são difíceis de serem estabelecidos, pois as condições de exposição e as respostas individuais são muito variadas. Podem ocorrer episódios de intoxicação aguda em casos acidentais ou em situações desfavoráveis à dispersão dos poluentes, como a inversão térmica. Mas geralmente os efeitos observados são decorrentes da exposição a longo prazo.

Os principais tipos de efeitos tóxicos apresentados pela população exposta são:

- *agudos* – lacrimejamento, dificuldade de respiração e diminuição da capacidade física;
- *crônicos* – alteração da acuidade visual, alteração da ventilação pulmonar, asma, bronquite, doenças cardiovasculares, enfisema pulmonar e câncer pulmonar.

O grupo de maior risco, entre a população, é aquele mais susceptível à ação dos poluentes, como os idosos, as crianças, as gestantes e os portadores de deficiência respiratória ou cardíaca. Muitos estudos mostram uma associação positiva entre mortalidade e morbidade por problemas respiratórios em crianças. A poluição atmosférica tem sido associada a decréscimo na função pulmonar, faltas à escola, redução da capacidade respiratória em crianças normais e aumento no uso de medicamentos por crianças ou adultos com asma; além disso, já foram relatadas alterações no sistema imunológico de pessoas normais, com redução do *clearance* mucociliar.

Em relação aos idosos, os maiores índices de doenças, que estão relacionadas à poluição do ar, são cardiovasculares. No caso de gestantes, estudos epidemiológicos realizados em vários países relacionam elevados níveis de poluentes a efeitos sobre a gestação e sobre os neonatos como nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e retardo intra-uterino.

2.4. Avaliação da poluição do ar

A qualidade do ar tem sido um tema extensivamente pesquisado nas últimas décadas e caracteriza-se como um fator de grande importância na busca da preservação do meio ambiente e na implementação de um desenvolvimento sustentável, pois seus efeitos afetam de diversas formas a saúde humana, os ecossistemas e os materiais.

A poluição atmosférica constitui um problema de saúde que acompanha o homem desde a antiguidade, quando a queima de madeira era utilizada como fonte de energia para várias atividades domésticas. A partir do século 13, as cidades iniciaram a utilização de grandes quantidades de carvão vegetal, o que lançava grande volume de fumaça na atmosfera. Nessa época, iniciou-se o desenvolvimento de legislações para redução da emissão de poluentes. Porém, a monitorização da qualidade ambiental é relativamente recente, iniciada na década de 1970 com a criação das agências de controle ambiental, como a *Environmental Protection Agency* – Usepa e a Cetesb.

A avaliação da qualidade do ar pode ser realizada em nível local, regional, nacional e internacional através de estimativas das emissões de poluentes, do uso

de modelos matemáticos e de medidas das concentrações ambientais dos principais poluentes. A monitorização ambiental das concentrações de poluentes é um dos procedimentos utilizados para o controle da qualidade do ar. Ao se determinar a concentração de um poluente neste compartimento, estima-se o grau de exposição de receptores, como o homem. Contudo, o resultado dessas medidas não permite conclusões imediatas sobre os impactos das concentrações atuais de poluentes em seres vivos. Na verdade, os possíveis efeitos dependem não somente da concentração e da duração da exposição, mas também de outros fatores como o clima, o estado nutricional, a predisposição de certos grupos, a idade e a exposição simultânea a mistura complexa de poluentes.

Normas nacionais e internacionais definem padrões de qualidade do ar e estabelecem valores limites para concentrações de poluentes considerados prioritários, visando evitar ou minimizar os efeitos tóxicos e os prejuízos ambientais e econômicos desses agentes dispersos na atmosfera. No Brasil, em 1976, foram regulamentados alguns parâmetros de qualidade do ar por meio do Decreto Estadual n. 8.468, do Governo de São Paulo. Esses parâmetros foram ampliados em âmbito nacional e transformados na Resolução n. 003 do Conselho Nacional do Meio Ambiente, Conama, em 28 de junho de 1990. Essa legislação estabelece os padrões primários e secundários para partículas totais em suspensão (PTS), fumaça, partículas inaláveis (MP_{10}), dióxido de enxofre (SO_2), monóxido de carbono (CO), ozônio (O_3) e dióxido de nitrogênio (NO_2). Os padrões primários e secundários dos poluentes legislados no Brasil são apresentados na Tabela 2.

Segundo a resolução Conama n. 003, são padrões primários de qualidade do ar as concentrações de poluentes que, se ultrapassadas, poderão afetar a saúde da população. Esses padrões podem ser entendidos como níveis máximos toleráveis de concentração de poluentes atmosféricos, constituindo-se em metas de curto e médio prazo. Padrões secundários são as concentrações de poluentes atmosféricos abaixo das quais se prevê o mínimo efeito adverso sobre o bem-estar da população, assim como o mínimo dano à fauna e à flora, aos materiais e ao meio ambiente em geral. Esses padrões podem ser entendidos como níveis desejados de concentrações de poluentes, constituindo-se em meta de longo prazo. O objetivo do estabelecimento dos padrões secundários é criar uma base para políticas de prevenção da degradação da qualidade do ar e devem ser aplicados às áreas de preservação como, por exemplo, parques nacionais, não sendo aplicados, pelo menos em curto prazo, a áreas de desenvolvimento, onde devem ser aplicados os padrões primários.

Tabela 2. Padrões nacionais primários e secundários de qualidade do ar e métodos analíticos de medição estabelecidos pela resolução Conama n. 003 de 28/06/90 (Cetesb, 2007).

Poluente	Tempo de amostragem	Padrão primário ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Padrão secundário ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Métodos de análise
PTS	24 horas*	240	150	amostrador de grandes volumes*
	MGA**	80	60	
MP ₁₀	24 horas*	150	150	separação inercial/ filtração*
	MAA***	50	50	
fumaça	24 horas*	150	100	refletância*
	MAA***	60	40	
SO ₂	24 horas*	365	100	paranasilina*
	MAA***	80	40	
NO ₂	1 hora*	320	190	quimiluminescência*
	MAA***	100	100	
CO	1 hora*	40.000, 35 ppm	40.000, 35 ppm	infravermelho não dispersivo*
	8 horas*	10.000, 9 ppm	10.000, 9 ppm	
O ₃	1 hora*	160	160	quimiluminescência*

* Não deve ser excedida mais que uma vez ao ano

** Média geométrica anual

*** Média aritmética anual

* Ou método equivalente

A resolução Conama n. 003 estabelece também critérios para episódios agudos de poluição do ar. Estes critérios são os níveis de atenção, alerta e emergência que devem ser observados para elaboração do Plano de Emergência para Episódios Críticos de Poluição do Ar (Tabela 3). Segundo o Conama n. 003 os níveis de atenção, alerta e emergência serão declarados quando, prevendo-se a manutenção das emissões e das condições meteorológicas desfavoráveis à dispersão dos poluentes nas vinte quatro horas subsequentes um ou mais parâmetros descritos na Tabela 3 forem ultrapassados. Cabe aos Estados a competência para indicar as autoridades responsáveis pela declaração desses níveis e, durante a permanência dos níveis, as fontes poluidoras do ar ficarão sujeitas às restrições previamente estabelecidas pelo órgão ambiental.

Tabela 3. Critérios para episódios agudos de poluição do ar estabelecidos pela resolução Conama n. 003 de 28/06/90 (Cetesb, 2007).

Parâmetro	Atenção	Alerta	Emergência
PTS ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ – 24 h)	375	625	875
MP ₁₀ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ – 24 h)	250	420	500
Fumaça ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ – 24 h)	250	420	500
SO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ – 24 h)	800	1.600	2.100
SO ₂ X PTS ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ – 24 h)	65.000	261.000	393.000
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ – 1 h)	1.130	2.260	3.000
CO (ppm – 8 h)	15	30	40
O ₃ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ – 1 h)	400	800	1.000

Em 2005 a OMS publicou a atualização dos valores orientadores de qualidade do ar com objetivo de reduzir os impactos sobre a saúde humana causados pela poluição do ar. Essa atualização foi motivada por evidências epidemiológicas que indicaram a possibilidade de efeitos adversos à saúde de poluentes (MP, O₃, NO₂ e SO₂) mesmo quando os valores orientadores não foram atingidos. A Tabela 4 apresenta os novos valores orientadores propostos pela OMS.

Tabela 4. Valores orientadores para MP, O₃, NO₂ e SO₂ propostos pela OMS em 2005 (WHO, 2005).

Poluente	Média por período	Valores orientadores de qualidade do ar
MP ₁₀	1 ano	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	24 horas	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
MP _{2,5}	1 ano	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	24 horas	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
O ₃	8 horas	100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
NO ₂	1 ano	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	1 hora	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
SO ₂	24 horas	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
	10 minutos	500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Há diversos fatores que dificultam o estabelecimento desses padrões de qualidade, sendo os principais: suscetibilidades individuais, heterogeneidade da população, dificuldade em reproduzir condições

ambientais em experimentos laboratoriais com animais, a avaliação da toxicidade após exposição a múltiplos agentes químicos. Em geral, cada país estabelece na legislação os padrões de qualidade do ar para os diferentes poluentes.

O monitoramento da qualidade do ar, segundo a resolução Conama n. 003, é atribuição dos Estados e seus principais objetivos são: a) avaliar a qualidade do ar em relação aos limites legais, visando garantir a saúde e o bem-estar das populações; b) fornecer subsídios para ações de controle, durante períodos em que os níveis de poluentes na atmosfera possam representar riscos à saúde pública; c) fornecer informações que possam indicar impactos sobre a fauna, flora e o meio ambiente; d) acompanhar as alterações e as tendências da qualidade do ar no decorrer do tempo; e) auxiliar no planejamento de ações de controle da poluição; f) e manter a população, órgãos públicos e a sociedade informada sobre os níveis da contaminação do ar.

2.4.1. Índices de qualidade do ar utilizados no Estado de São Paulo. No Estado de São Paulo,

a Cetesb utiliza os dados de qualidade do ar gerados pelo sistema de monitoramento ambiental e os dados meteorológicos para classificar a qualidade do ar e produzir o Boletim de Qualidade do ar com os índices das várias estações de monitoramento. A classificação é baseada em cálculos de um índice de qualidade do ar, que é uma ferramenta matemática desenvolvida para simplificar o processo de divulgação das condições da atmosfera em relação às poluentes legislados e esta associada aos efeitos sobre a saúde humana.

O índice é obtido através de uma função linear segmentada, onde os pontos de inflexão são os padrões de qualidade do ar. Desta função, que relaciona a concentração do poluente com o valor índice, resulta um número adimensional referido a uma escala com base nos padrões de qualidade do ar. Para efeito de divulgação, é utilizado o índice mais elevado dos poluentes medidos em cada estação, portanto, a qualidade do ar de cada estação é determinada pelo pior caso. Para facilitar a divulgação foram introduzidas cores às classes. Após o cálculo do índice, o ar recebe uma qualificação de acordo com a Tabela 5.

Tabela 5. Classificação e cor atribuída à qualidade do ar (para fins de divulgação), índices de qualidade do ar e seu significado para a saúde da população (CETESB, 2007, modificado).

Qualidade	Cor	Índice	Significado
Boa	Verde	0-50	Praticamente não há riscos à saúde.
Regular	Amarelo	51-100	Pessoas de grupos sensíveis (crianças, idosos e pessoas com doenças respiratórias e cardíacas), podem apresentar sintomas como tosse seca e cansaço. A poluição, em geral, não é afetada.
Inadequada	Laranja	101-199	Toda a população pode apresentar sintomas como tosse seca, cansaço, ardor nos olhos, nariz e garganta. Pessoas de grupos sensíveis podem apresentar efeitos mais sérios à saúde.
Má	Vermelho	200-299	Toda a população pode apresentar agravamento dos sintomas como tosse seca, cansaço, ardor nos olhos, nariz e garganta e ainda apresentar falta de ar e respiração ofegante. Efeitos ainda mais graves à saúde de grupos sensíveis.
Péssima	Violeta	> 299	Toda a população pode apresentar sérios riscos de manifestações de doenças respiratórias e cardiovasculares. Aumento de mortes prematuras em pessoas de grupos sensíveis.

Além de realizar a monitorização ambiental e divulgar as condições de qualidade do ar, a Cetesb controla as fontes poluidoras, principalmente as

fontes estacionárias, exigindo a instalação de equipamentos antipoluição e outras medidas de redução das emissões.

2.4.2. Bioindicadores e biomonitoramento da qualidade do ar. A utilização de bioindicadores como método de detecção de mudanças no ambiente é uma ferramenta eficaz e relativamente rápida, pois apresenta menores custos e não requer instalações prévias, não usa energia elétrica e pode ser distribuída em diversos pontos em uma área de estudo. O uso de bioindicadores é uma metodologia adequada para a detecção de efeitos de poluentes atmosféricos sobre organismos (que podem ser utilizados como biomonitores) e quando associados aos sistemas de monitoramento mecânicos podem fornecer informações de grande valor.

Qualquer ser vivo pode ser utilizado como bioindicador, no entanto, espécies menos sensíveis respondem mais lentamente e com menor eficácia em comparação às espécies mais susceptíveis aos poluentes. Assim, o biomonitoramento pode ser definido, de maneira geral, como o uso de organismos ou materiais biológicos para obter informações qualitativas ou quantitativas sobre certas características da biosfera, como por exemplo, a presença de certos poluentes atmosféricos, ou ainda, como o uso sistemático das respostas de organismos vivos para avaliar mudanças ocorridas no ambiente.

As informações mais relevantes no biomonitoramento (utilizando, por exemplo, animais ou plantas) são obtidas pela mudança no comportamento do organismo usado como monitor (impactos sobre composição e/ou abundância da espécie, desempenho fisiológico e/ou ecológico ou na morfologia) ou através da determinação de substâncias específicas nos tecidos do organismo monitor. Para um indicador biológico ser considerado "ideal", deve apresentar as seguintes características: ser taxonomicamente bem definido e facilmente reconhecível por não especialistas, apresentar distribuição geográfica ampla, ser bem abundante ou de fácil coleta, ter baixa variabilidade genética e ecológica, ter possibilidade de uso em experimentos de laboratório. A seleção dos organismos para utilização em biomonitoramento está normalmente associada à ocorrência comum e permanente dos organismos na área de estudo e/ou em áreas remotas. Além da facilidade de medida, que permite a quantificação de múltiplos indivíduos, resposta-dose ou tempo-dependente (a fim de avaliar a magnitude da exposição ou efeitos), compreensão e especificação de limites de variabilidade como idade e sexo dos organismos e significância biológica.

Líquens, musgos e folhas de vegetais superiores que respondem de forma precisa aos experimentos

de detecção de poluentes são frequentemente empregados na avaliação de poluentes atmosféricos. No biomonitoramento, a coleta sistemática de dados relativos aos efeitos observados sobre os biomonitores permite a criação de um inventário de respostas à poluição, o que representa o terceiro sistema de informação no controle da qualidade do ar adicionalmente aos inventários de emissões e de concentrações ambientais de poluentes.

2.4.3. Biomonitoramento humano. A determinação de substâncias químicas em fluidos corporais humanos foi utilizada inicialmente em Toxicologia Ocupacional visando à proteção de trabalhadores expostos a toxicantes. A partir da década de 1960, surgiram novas técnicas analíticas capazes de determinar concentrações muito baixas de compostos químicos em matrizes biológicas, possibilitando a determinação de toxicantes em indivíduos expostos apenas a níveis ambientais de contaminação.

O biomonitoramento humano é um dos métodos utilizados, visando a proteção da saúde humana em caso de exposição a substâncias químicas e deve ser uma atividade sistemática, contínua ou repetitiva, de coleta de amostras biológicas para análises das concentrações dos poluentes, ou de seus produtos de biotransformação ou ainda a avaliação de seus efeitos específicos e não adversos. Esse monitoramento tem como objetivo avaliar a exposição ou o risco à saúde de indivíduos expostos, comparando os dados obtidos com valores de referência e, se necessário, aplicando ações corretivas. Outro método é o monitoramento ambiental, que determina as concentrações dos poluentes em matrizes ambientais como ar, água, solo, entre outras.

Atualmente o biomonitoramento humano pode ser dividido em monitoramento de dose interna, de efeito bioquímico e de efeito biológico:

- *monitoramento de dose interna* – é a determinação do próprio poluente ou dos seus produtos de biotransformação em amostras biológicas;
- *monitoramento de efeito bioquímico* – é a quantificação dos produtos de reação de substâncias ativas com biomoléculas como o DNA ou proteínas;
- *monitoramento de efeito biológico* – está relacionado à avaliação de efeitos biológicos precoces causados por poluentes, por exemplo, níveis de atividade enzimática ou

de micronúcleos. E para isso é necessário o estabelecimento de bioindicadores ou biomarcadores.

O biomonitoramento humano de dose e de efeitos bioquímicos atualmente tem grande importância na avaliação da exposição humana a poluentes, pois considera todas as rotas de ingresso e todas as fontes relevantes de introdução do agente tóxico tornando-se um instrumento muito importante para avaliação e gerenciamento de risco, além de identificar exposição a novos poluentes, tendências e mudanças na exposição, estabelecer a distribuição da exposição em uma população, auxiliar a identificação de grupos mais vulneráveis e populações expostas a altos níveis de exposição, e ainda identificar riscos ambientais específicos em áreas contaminadas.

2.5. Avaliação dos efeitos da poluição do ar na saúde humana

A poluição do ar é atualmente um dos maiores problemas de Saúde Pública, afetando a saúde dos seres humanos, de outros animais e das plantas. Estudos recentes mostram que, em muitos casos, não existem níveis seguros de concentração de poluentes para a saúde humana, questionando a segurança dos padrões de qualidade do ar estabelecidos. Os efeitos dos poluentes sobre os organismos normalmente são avaliados levando-se em conta os dados de toxicidade dos poluentes, fatores ligados à exposição dos organismos, e da relação de dose-dependência entre os efeitos e os níveis de exposição dos organismos aos poluentes. O conjunto de dados sobre os efeitos à saúde compreende os estudos de toxicidade com animais, estudos com populações humanas controladas e dados epidemiológicos.

Estudos epidemiológicos com distintas abordagens têm sido amplamente utilizados com o objetivo de examinar a associação entre a exposição à poluição do ar e seus efeitos sobre a saúde da população. As estratégias básicas empregadas nesses estudos podem ser divididas entre as observacionais e as experimentais ou de intervenção. A grande vantagem dos estudos epidemiológicos utilizados para avaliação dos efeitos da poluição sobre saúde humana é que estes avaliam a exposição ambiental total à que os indivíduos estão expostos, além de examinar os efeitos dessa exposição em populações representativas. Assim, os resultados obtidos podem ser generalizados para a população como um todo. Como

desvantagens desses estudos têm-se a possibilidade de erros de mensuração, principalmente em relação à exposição dos indivíduos, pois a exposição, via de regra, é medida indireta e de maneira agregada, através de uma abordagem ecológica, ou seja, pelos níveis de poluição da área de residência dos indivíduos objetos do estudo. Contudo, a epidemiologia ambiental está passando por grandes mudanças, pois a cada ano surgem novos modelos de avaliação da exposição, novas técnicas estatísticas e de monitoramento biológico.

Os estudos ecológicos são aqueles em que a unidade de análise não é o indivíduo, mas sim um grupo de indivíduos e, assim, as informações sobre a exposição bem como sobre os indicadores de doenças ou eventos de interesse estão somente disponíveis para o grupo. A maioria desses estudos é baseada em informações coletadas rotineiramente e, portanto, podem ser realizados de forma muito rápida e com baixo custo. Porém, a possibilidade de erros ou vieses é muito grande devido à dificuldade de se controlar adequadamente as variáveis de confusão do estudo.

Nos estudos longitudinais ou de coorte, os indivíduos são definidos com base na exposição ou na poluição do ar e são seguidos por um determinado período de tempo, observando-se a ocorrência de alterações no seu *status* atual de saúde. Nesse caso, dispõe-se de informações individuais para o estudo das possíveis variáveis de confusão e para o desfecho (morte ou adoecimento). Entretanto, normalmente, as informações sobre a exposição continuam no âmbito do grupo, baseando-se nos índices de poluição da área de residência dos indivíduos. Outras abordagens são utilizadas com menor frequência.

De maneira geral, os estudos epidemiológicos têm demonstrado correlação entre os níveis dos poluentes do ar e efeitos agudos e crônicos à saúde. Esses dados são úteis tanto para o estabelecimento dos padrões de qualidade do ar quanto para a avaliação dos impactos da poluição, pois foram gerados sob condições reais de exposição e envolvem um grande número de seres humanos. Para isso, modelos estatísticos apropriados devem ser utilizados, pois estes constituem uma ferramenta extremamente útil para resumir e interpretar os dados obtidos em estudos epidemiológicos. A Tabela 6 apresenta características selecionadas dos estudos epidemiológicos sobre poluentes ambientais.

Tabela 6. Características selecionadas dos estudos epidemiológicos sobre poluentes ambientais (Câmara & Tambellini, 2003).

Tipos	Exemplos de desenho do estudo	Facilidade
Observacionais/Descritivos		
Incidência	Identificação de uma população exposta a um poluente e acompanhamento desta população durante um período em que são registrados novos casos de intoxicação.	Pouco factível. Estudos de longa duração não indicados para efeitos crônicos. Ideal para efeitos agudos.
Prevalência	Identificação de uma população exposta a um poluente e cálculo imediato de todos os casos existentes de intoxicação.	Muito factível. Estudo rápido e indicado para efeitos crônicos.
Observacionais/Associação entre variáveis		
Ecológicos	Correlação entre registros de uma determinada patologia com os registros dos níveis de exposição a um poluente por período de tempo.	Muito pouco factível pela ausência de registros.
Seccionais	Formar um grupo de pessoas expostas ao fator ambiental (Grupo Estudo) e outro de pessoas não expostas (Grupo Comparação). Comparar a prevalência dos efeitos entre os dois grupos.	Muito factível. Pode ser de curta duração e é indicado para efeitos crônicos.
Observacionais/Comparativos/Evidências de Casualidade		
Coorte	Inicialmente formar dois grupos, Estudo e Comparação, e depois comparar a incidência/mortalidade dos efeitos entre os dois grupos num determinado período.	Pouco factível. Longa duração e é indicado para efeitos agudos e populações estáveis.
Coorte Histórico	Através de dados de registros os grupos Estudo e Comparação são formados em determinado momento do passado. Logo após, compara-se a incidência/mortalidade do efeito a ser estudado entre os dois grupos desde o passado até o momento atual.	Muito pouco factível pela ausência de registros.
Caso-controle	Forma-se um grupo de pessoas que apresenta o efeito que se quer estudar e outro grupo semelhante que não apresenta esse efeito. O segundo passo é comparar, logo após, a proporção de pessoas expostas no passado entre os grupos.	Factível por ser de curta duração. Ideal para doenças de baixa prevalência. Necessita de registros confiáveis.
Intervencional		
Experimental	Selecionar grupo de pessoas que sofrerão uma determinada intervenção e um grupo semelhante sem a intervenção. Acompanhar por um período de tempo para comparar a incidência dos efeitos entre os dois grupos.	Pouco factível devido a questões éticas.

2.6. Principais poluentes atmosféricos

Os poluentes do ar podem ser divididos em dois grupos. Os poluentes prioritários tradicionais que compreendem SO_2 , NO_2 , CO, MP, chumbo (Pb) e o poluente secundário O_3 , que são legislados na maioria dos países, e os poluentes perigosos do ar que compreendem compostos químicos e os agentes físicos e biológicos de diferentes tipos. Os poluentes perigosos geralmente estão presentes na atmosfera em concentrações muito menores que os poluentes prioritários tradicionais e normalmente encontram-se localizados em determinadas áreas, porém este grupo apresenta alta toxicidade.

2.6.1. Poluentes legislados pela resolução Conama n. 003.

2.6.1.1. Dióxido de enxofre (SO_2) e outros compostos de enxofre. O dióxido de enxofre (SO_2) é um gás incolor ou amarelo, com odor característico de enxofre, e muito irritante quando em contato com superfícies úmidas, pois se transforma em SO_3 e passa rapidamente a ácido sulfúrico (H_2SO_4). O SO_2 é um poluente primário clássico associado à presença de enxofre nos combustíveis fósseis, como carvão e petróleo. Suas principais fontes são os automóveis, usinas termoeletricas, fundições, produção de ácido sulfúrico e de papel. As principais fontes naturais

são as erupções vulcânicas e a oxidação de gases de enxofre produzidos principalmente pela decomposição de plantas. A emissão desse poluente pode ser reduzida com sucesso através da utilização de combustíveis com baixo conteúdo de enxofre como, por exemplo, gás natural. Uma vez lançado na atmosfera o SO_2 pode ser transportado para regiões distantes das fontes primárias de emissão, o que aumenta sua área de ação.

Uma vez inalado o SO_2 dissolve-se na camada de muco que reveste o epitélio das vias aéreas e se transforma em ácido sulfúrico, sulfitos, bissulfitos e sulfatos. Desta forma, a maior parte do dióxido de enxofre inalado por uma pessoa em repouso é retida nas vias aéreas superiores. A atividade física leva a um aumento da ventilação alveolar, com conseqüente aumento da sua penetração nas regiões mais distais do pulmão. Suas concentrações estão habitualmente relacionadas com as de material particulado e com uma maior mortalidade e morbidade por doenças respiratórias, particularmente a asma brônquica, a bronquite crônica e agravamento de doenças cardiovasculares. A exposição humana a altas concentrações pode acarretar irritação da mucosa respiratória desde a nasofaringe e a orofaringe até os alvéolos, levando à inflamação, hemorragia e necrose. A liberação de mediadores da inflamação induz a hipersecreção de muco e estimulação das terminações nervosas. A resposta primária à inalação do SO_2 é uma broncoconstrição reflexa e reversível, levando ao aumento da resistência ao fluxo respiratório por causa do estreitamento das vias aéreas. Indivíduos com asma, doenças crônicas de coração e pulmão são mais sensíveis ao SO_2 .

Algumas plantas são muito sensíveis ao SO_2 , tendo suas folhas amareladas ou mesmo morrendo quando expostas a concentrações inferiores às que afetam a saúde humana. O SO_2 presente na atmosfera pode levar a formação de chuva ácida e é precursor dos sulfatos, um dos principais componentes das partículas inaláveis (MP_{10}). Os sulfatos incorporados aos aerossóis são associados à acidificação de corpos d'água, redução da visibilidade, corrosão de edificações, monumentos, estruturas metálicas e condutores elétricos.

Os aerossóis ácidos mais comuns são o sulfato (SO_4), o bissulfato (HSO_4) e o ácido sulfúrico (H_2SO_4), os quais podem causar inflamação do trato respiratório superior. O H_2SO_4 , contaminante secundário, além de irritar as vias aéreas superiores (nasofaringe), pode causar bronquite crônica. Por se tratarem de substâncias irritantes, não se têm indicadores biológicos de exposição utilizados na bio-

monitorização. Em indivíduos expostos podem ser feitas provas de função respiratória.

2.6.1.2. Material particulado (MP), partículas inaláveis (MP_{10}) e partículas finas ($\text{MP}_{2.5}$). O material particulado é uma mistura variada de partículas sólidas e líquidas em suspensão no ar. Inicialmente foi classificado como fuligem ou fumaça preta e posteriormente foi conceituado como "partículas totais em suspensão" (PTS). A partir de 1990 o tamanho das partículas foi fracionado, com especial atenção para o MP_{10} . Atualmente, o material particulado é classificado em MP_{10} (partículas inaláveis com diâmetro aerodinâmico menor que 10 μm), $\text{MP}_{2.5}$ (partículas finas com diâmetro aerodinâmico menor que 2,5 μm) e $\text{MP}_{0.1}$ (partículas ultra-finas com diâmetro aerodinâmico menor que 0,1 μm). Esses tamanhos de corte geralmente representam diferentes fontes e diferentes características, porém as propriedades físico-químicas responsáveis pela toxicidade não estão completamente elucidadas.

Tipos de material particulado: poeiras, fumos, fumaças, névoas e neblinas.

Poeiras – dispersóides sólidos gerados por desagregação mecânica, ou seja, poeira tem a constituição química do material que lhe dá origem. O diâmetro é variável, desde 0,01 a 100 μm . Exemplos: talco, asbesto (amianto), óxido de ferro, algodão, linho, cânhamo etc.

Fumos – aerodispersóides sólidos gerados em processos de combustão, sublimação, fundição etc, ou seja, as partículas sólidas resultantes são diferentes do material que lhes dá origem. O diâmetro é muito pequeno, menor que 0,1 μm , como por exemplo, os fumos de metais. É interessante lembrar que a poeira impressiona e suja mais que o fumo, mas o risco de intoxicação por fumo é maior.

Fumaça – aerodispersóides formados pela combustão de matéria orgânica. O diâmetro é menor que 0,5 μm , podendo atingir alvéolos pulmonares.

Névoas – partículas líquidas, obtidas por processos mecânicos quaisquer. O diâmetro é muito variável, dependendo do sistema, por exemplo, *spray*.

Neblina – partículas líquidas obtidas por condensação de vapores. Tem-se como exemplo a neblina de ácido sulfúrico provenientes do aquecimento de cubas eletrolíticas contendo o ácido.

As fontes de material particulado são muitas e incluem aerossóis marinhos, poeira do solo, das ruas e rodovias, emissões veiculares (principalmente dos movidos a diesel), emissões de combustão e de processos industriais, construção e demolição, pulveri-

zação de praguicidas, bioaerossóis (como o pólen) e cinzas vulcânicas. Em muitos países localizados em regiões tropicais a queima de biomassa como a madeira, as folhas, os alimentos e as florestas são as principais fontes de partículas atmosféricas.

A toxicidade das partículas depende do seu tamanho e da sua composição química. O MP_{10} e o $MP_{2.5}$ são considerados especialmente perigosos, pois podem facilmente atingir os pulmões e os alvéolos, além da variação em sua composição química. Partículas maiores que $10\ \mu m$ são efetivamente retidas pelo nariz e nasofaringe, sendo removidas com o muco, através de expectoração ou da saliva. As menores que $10\ \mu m$ ficam retidas nas vias aéreas superiores e podem ser depositadas na árvore traqueobrônquica. As menores que $2.5\ \mu m$ se depositam na porção terminal dos brônquios e nos alvéolos. À medida que vão se depositando no trato respiratório, essas partículas passam a ser removidas pelos mecanismos de defesa, como o espirro desencadeado por grandes partículas que, devido ao seu tamanho, não conseguem ir além das narinas, onde se depositam. Outros mecanismos importantes são a tosse e o aparelho mucociliar, através do qual as partículas que atingem porções mais distais das vias aéreas são fagocitadas pelos macrófagos alveolares, sendo então removidas. As partículas depositadas na árvore traqueobrônquica são eliminadas entre 1 e 20 dias após a exposição enquanto as depositadas nos bronquíolos não ciliados e alveolares são eliminadas muito mais lentamente.

Com relação à composição química as partículas contendo metais pesados (principalmente chumbo e mercúrio), hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) e poluentes orgânicos persistentes (POP) como as dioxinas têm recebido maior atenção. Componentes inorgânicos das partículas como metais ou silicato podem ser citotóxicos para as células pulmonares e vários componentes orgânicos podem induzir toxicidade diretamente ou através de bioativação, gerando produtos genotóxicos.

Partículas menores causam maiores prejuízos à saúde e os efeitos à saúde estão relacionados à presença de metais, compostos orgânicos, acidez, atividade oxidativa ou redutiva e ainda aos potenciais tóxicos, alérgicos e biológicos dos seus componentes. De uma maneira geral, o MP contribui para o aumento da incidência de doenças respiratórias, como a bronquite e a asma, na população exposta. O principal risco associado à emissão de partículas é a capacidade de adsorção de gases tóxicos como SO_x e NO_x , que podem ser carregados até os alvéolos e causarem danos significativos. O SO_2 normalmente é retido e

eliminado nas vias respiratórias superiores, porém quando é adsorvido em partículas muito pequenas, ele atinge áreas de maior suscetibilidade. As partículas inaláveis (MP_{10}) estão associadas ao aumento de atendimentos hospitalares e mortes prematuras. As maiores causam efeitos significativos em pessoas com doenças pulmonares, asma e bronquite.

As partículas podem viajar por milhares de quilômetros na atmosfera, podem atravessar oceanos e se depositar em outros países, podendo causar danos à vegetação, diminuição da visibilidade e contaminação do solo. São removidas da atmosfera por sedimentação (deposição seca) ou arrastadas pela chuva na forma de deposição úmida.

A redução da emissão de MP de origem antropogênica pode se dar através do uso de combustíveis mais limpos (p.ex., álcool), melhores técnicas de combustão, ou ainda, através do uso de separadores mecânicos, por gravidade ou centrifugação (p.ex., câmaras de pocira), precipitadores eletrostáticos, lavadores na saída das chaminés e filtros de tela ou carvão ativado.

2.6.1.3. Monóxido de carbono (CO). O monóxido de carbono (CO) é um gás inodoro e incolor, classificado toxicologicamente como asfixiante químico por agir na formação de carboxiemoglobina. É um produto da combustão incompleta e suas principais fontes são os veículos automotores, sistemas de aquecimento, usinas termoeletricas a carvão, queima de biomassa, queima de tabaco e churrasqueiras. É produzido em grandes quantidades durante a combustão com baixa eficiência, em baixas temperaturas ou em regiões altas. Há, também, as fontes naturais como atividade vulcânica, descargas elétricas durante tempestades, emissão de gás natural que levam a uma concentração média mundial de 0,09 ppm.

O CO apresenta tempo de meia-vida na atmosfera de 1 a 2 meses e pode ser transportado por milhares de quilômetros. Suas emissões podem ser reduzidas pelo aumento da relação ar/combustível durante a combustão, porém com o risco de aumento da formação de óxidos de nitrogênio (NO_x). A forma mais efetiva de redução das emissões é o uso de catalisadores nos automóveis.

A concentração normal de carboxiemoglobina (COHb) no sangue de indivíduos não fumantes é aproximadamente 0,5% (valor de referência para população não fumante), devido a produção endógena de CO durante o catabolismo do heme. A avaliação percentual de COHb no sangue da população é utilizada como indicador biológico de exposição ao CO na monitorização biológica. O limite biológico de ex-

posição (LBE) proposto pela *Environmental Protection Agency* (EPA) é de 2% de COHb; a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o limite de 2,5 a 3% de COHb para a população exposta não fumante.

Intoxicações agudas podem ser fatais. Em grande parte, a toxicidade do CO se deve a sua elevada afinidade (entre 240 e 300 vezes maior que a do oxigênio) pela hemoglobina e mioglobina com formação de COHb que não transporta o O_2 para as células, causando anóxia tecidual. Por isso, a exposição ao CO está também associada a prejuízos na acuidade visual, no aprendizado, na capacidade de trabalho e aumento na mortalidade por infarto cardíaco agudo entre idosos. As Tabelas 7 e 8 apresentam a relação entre a porcentagem de COHb e efeitos nocivos para o homem e entre as concentrações de CO no ambiente, concentrações de COHb e sinais e sintomas da intoxicação.

Tabela 7. Relação entre a porcentagem de carboxiemoglobina (COHb) no sangue e efeitos nocivos (Passarelli, 2003).

[COHb]	Efeitos nocivos ao homem
< 1%	Nada observável.
1-2%	Leve alteração no comportamento.
2-5%	Efeitos sobre o SNC: - diminuição da capacidade de distinguir espaço/tempo, - falhas na acuidade visual, - Alterações nas funções motoras.
> 5%	Alterações cardiovasculares.

Tabela 8. Relação entre teor de CO no ar, de COHb no sangue e sinais e sintomas de intoxicação (Passarelli, 2003).

[] de CO (ppm)	% de COHb	Sinais e sintomas
60	10%	Dificuldade visual, cefaléia.
130	20%	Dores abdominais, cefaléia, desmaios.
200	30%	Desmaios, paralisia, distúrbios respiratórios, colapso circulatório.
600	50%	Bloqueio das funções respiratórias, paralisia, coma, morte.

2.6.1.4. Dióxido de nitrogênio (NO_2) e outros compostos de nitrogênio (NO_x) O dióxido de nitrogênio (NO_2) é um gás marrom avermelhado, com

forte odor e muito irritante. Os óxidos de nitrogênio (NO_x) são formados por reações de oxidação atmosféricas do nitrogênio durante a combustão. Suas principais fontes estão relacionadas a processos de combustão envolvendo veículos automotores, processos industriais, usinas térmicas a base de óleo ou gás, incineração e também pela oxidação de fertilizantes a base de nitrogênio. Como fontes naturais merecem destaque certas bactérias que emitem grande quantidade de óxido nítrico na atmosfera. A maior parte dos compostos de nitrogênio é emitida na forma não tóxica de óxido nítrico (NO) que, na sequência, sofre oxidação na atmosfera formando o real poluente NO_2 .

A presença do NO_2 na atmosfera pode levar à formação de ácido nítrico, nitratos (os quais contribuem para o aumento das partículas inaláveis na atmosfera), ozônio (O_3) e outros compostos orgânicos tóxicos e genotóxicos (p.ex., 3-nitrobenzantrona). Suas emissões podem ser reduzidas através da otimização dos processos de combustão ou pelo uso de conversores catalíticos de emissões.

O NO_2 , quando inalado, atinge porções periféricas dos pulmões devido ao seu caráter lipofílico e seus efeitos tóxicos estão relacionados ao seu poder oxidante. Os principais efeitos tóxicos do NO_2 são irritação das vias aéreas, enfisema pulmonar a longo prazo e, em intoxicações agudas, edema pulmonar. Está relacionado às infecções respiratórias (principalmente causadas por vírus), aumento da sensibilidade à asma e à bronquite, e a formação de nitrosaminas carcinogênicas nos pulmões. É capaz de oxidar componentes teciduais (p.ex., proteínas, lipídios) e de suprimir sistemas antioxidantes, protetores dos organismos.

Os efeitos tóxicos são mais acentuados em crianças, nas quais o NO_2 prolonga as queixas respiratórias e prejudica a função pulmonar. A exposição materna durante a gravidez, pode aumentar o risco de complicações gestacionais por danos celulares causados por peroxidação lipídica ou por diminuição materna das reservas de antioxidantes. Asmáticos têm resposta aumentada à histamina, à metilcolina e aos alérgenos após a inalação de NO_2 .

O NO_2 pode ser transformado em ácido nítrico (HNO_3) que também é irritante e um dos componentes da chuva ácida responsável por danos à vegetação e às colheitas.

2.6.1.5. Ozônio (O_3) A molécula de ozônio (O_3) contém 3 átomos de oxigênio, diferentemente das moléculas usuais de oxigênio (O_2). É um gás incolor e inodoro nas concentrações encontradas ambiental-

mente e se encontra em duas camadas distintas da atmosfera: na estratosfera, naturalmente presente devido à fotólise do O_3 , onde protege os organismos vivos por absorção da radiação ultravioleta emitida pelo sol e na troposfera, presente devido às atividades humanas principalmente em áreas urbanas onde possui potencial tóxico reconhecido.

O O_3 presente na troposfera é um poluente secundário formado por uma série de reações catalisadas pela radiação ultravioleta, envolvendo principalmente os óxidos de nitrogênio (NO_x) e compostos orgânicos voláteis (COV). Outras fontes de emissão de O_3 são os purificadores de ar e fotocopiadoras. Como o MP, o O_3 pode viajar por milhares de quilômetros. Os seus níveis são maiores no verão, se elevam no período da manhã, têm o seu pico durante a tarde e decaem durante o início da noite, devido às variações da intensidade da luz UV. Seu tempo de meia-vida atmosférica é de 1-2 semanas durante o verão e 1-2 meses no inverno.

É um potente agente oxidante e citotóxico que pode afetar a saúde da população, irritando os olhos e o sistema respiratório, levando à perda da função pulmonar. Torna as pessoas mais suscetíveis a infecções respiratórias e agrava doenças preexistentes como a asma. Devido a sua baixa solubilidade em água, o O_3 costuma atingir facilmente os alvéolos, produzindo seus efeitos tóxicos nessa região com mudanças irreversíveis na estrutura dos pulmões e levando a doenças crônicas como enfisema e bronquite. A reação inflamatória provocada pelo O_3 em idosos e em outros grupos sensíveis torna-os mais suscetíveis aos efeitos adversos de outros poluentes como o MP. Os picos nas concentrações de O_3 estão relacionados ao aumento no número de mortes em várias cidades.

Com relação aos impactos ambientais, o O_3 causa danos à vegetação natural e à agricultura, pois age como inibidor da fotossíntese, produzindo também lesões nas folhas das plantas. Contribui para o aquecimento global e devido ao seu poder oxidante é capaz de danificar materiais como borracha e couro.

2.6.2. Poluentes não legislados pela resolução Conama n. 003

2.6.2.1. Chumbo (Pb). O chumbo (Pb) é lançado na atmosfera principalmente na forma de MP por inúmeros processos industriais, como siderurgia, através da queima de resíduos (p.ex., lixo doméstico) e carvão, e através de erupções vulcânicas. Nos países que diminuíram ou eliminaram o Pb da gasolina, seus níveis atmosféricos diminuíram significativamente.

Apesar dos esforços para a diminuição dos níveis ambientais de Pb, elevados níveis sanguíneos são observados em populações que residem nas proximidades de incineradores e áreas industrializadas quando comparados a populações de áreas isoladas, refletindo o impacto da poluição ambiental desse metal. Recentes estudos em diversos países têm associado a exposição ambiental ao Pb com efeitos adversos em diferentes sistemas do organismo, incluindo alterações nos sistemas neurológico, hematológico, metabólico e cardiovascular. Esses estudos demonstram que os efeitos adversos ocorrem em níveis de exposição antes considerados seguros.

Depois de absorvido pelo organismo o Pb tende a ser transportado pelo organismo por diversas vias, dependendo da fonte e da extensão da exposição, e da sua biodisponibilidade. A fração do Pb absorvida depende principalmente das propriedades físico-químicas como a solubilidade da forma a qual os organismos estão expostos, a exposição atmosférica e o tamanho das partículas contendo esse metal.

Entre os efeitos tóxicos do Pb estão as alterações hematológicas (decréscimo na síntese do heme e aumento na destruição dos eritrócitos); endócrinas (alterações na tireóide e na produção do hormônio do crescimento); neurológicas (encefalopatias, déficit de inteligência e distúrbios no aprendizado); reprodutivas (infertilidade masculina e maior probabilidade de abortos e natimortos); e imunológicas. Nas intoxicações são observados efeitos cardiovasculares, renais e gastrintestinais. O Pb inorgânico é classificado como provável carcinógeno para humanos (grupo 2B) pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*).

2.6.2.2. Compostos Orgânicos Voláteis (COV). Os compostos orgânicos voláteis (COV) constituem uma classe de contaminantes com características diferenciadas dos demais poluentes atmosféricos e incluem uma longa lista de compostos químicos de uso industrial, bem como aqueles emitidos por veículos motorizados. Estão presentes na atmosfera devido a sua volatilização ou por processo de combustão incompleta. Suas principais fontes são as refinarias de petróleo, indústrias petroquímicas, exaustões veiculares, produção e distribuição de gás natural, praguicidas, processos de combustão e emissões florestais.

Por definição, COV são substâncias com pressão de vapor a 20 °C inferior à pressão atmosférica normal ($1,013 \times 10^5$ Pa) e maior que 130 Pa. O número de espécies orgânicas na atmosfera é muito elevado e as pressões de vapor de muitas delas fazem com

que a transição entre as fases gasosa e particulada seja freqüente. Assim, muitos desses COV estão presentes na atmosfera simultaneamente como vapores e MP. Frequentemente, o termo COV é aplicado aos poluentes semi-voláteis e engloba não apenas os hidrocarbonetos, mas também moléculas que contêm átomos de oxigênio, enxofre, cloro entre outros. Em geral essa classe de poluentes é estudada separadamente do metano.

Os COV desempenham um papel relevante na química atmosférica por atuarem como percussores do "smog" fotoquímico através da formação de radicais orgânicos que levam à produção de O_3 e à modificação da capacidade oxidante da própria atmosfera, onde podem ser transportados por distâncias relativamente grandes.

Muitos compostos dessa classe de poluentes são tóxicos para humanos, contribuem para o aquecimento global e os clorofluorocarbonetos (CFC) destroem a camada de ozônio. A presença de compostos mutagênicos e carcinogênicos entre os COV tem despertado grande interesse sobre esses poluentes. COV comuns produzidos por motores a diesel incluem benzeno, tolueno, formaldeído e 1,3-butadieno, sendo o benzeno e o butadieno carcinógenos humanos bem conhecidos. O formaldeído é um potente irritante das vias aéreas e é um provável carcinógeno. Outros COV estão associados a problemas reprodutivos, asma e problemas neurológicos.

2.6.2.3. Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPA). Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) formam uma classe de poluentes ubíquos caracterizados por possuírem dois ou mais anéis aromáticos condensados em suas moléculas. Estas substâncias, bem como seus derivados nitrados e oxigenados, formadas na atmosfera têm ampla distribuição e são encontradas como constituintes de misturas complexas em todos os compartimentos ambientais. De maneira geral, tanto os HPA quanto seus derivados estão associados ao aumento da incidência de diversos tipos de câncer no homem.

Estes compostos são gerados tanto por fontes naturais como antrópicas, sendo as atividades antrópicas as principais responsáveis pela presença dos HPA nos compartimentos ambientais. Os HPA são gerados através de síntese por bactérias, plantas e fungos ou durante a queima incompleta de matéria orgânica, naturalmente presente no meio ambiente (p.ex., incêndios florestais naturais) ou relacionados a uma série de atividades humanas, destacando-se a produção de carvão coque e gás, indústrias petroquímicas, produção e derramamentos de óleos com-

bustíveis e emissões veiculares. Embora os HPA sejam emitidos na atmosfera principalmente na forma gasosa, uma porção significativa, principalmente os HPA mais pesados e mais mutagênicos, estão associados principalmente às partículas finas.

Com relação à toxicidade, aqueles de menor massa molecular apresentam maior toxicidade aguda enquanto os com maior massa são mais genotóxicos, tanto para o homem como para outros organismos. Estes compostos somente se tornam genotóxicos após sua biotransformação, quando são produzidos intermediários reativos que se ligam covalentemente ao DNA. Os mecanismos dos efeitos tóxicos não carcinogênicos destes compostos têm sido menos estudados, porém há trabalhos que demonstram a capacidade em causar estresse oxidativo, efeitos sobre o sistema imunológico, alterações na regulação endócrina e alterações no desenvolvimento de espécies aquáticas. Um outro mecanismo de toxicidade dos HPA e dos compostos heterocíclicos é a fototoxicidade. Estudos com organismos aquáticos indicam que a exposição à radiação ultravioleta (UV) ou aos raios solares pode aumentar drasticamente a toxicidade dos HPA.

O primeiro indício de carcinogenicidade química de produtos de combustão orgânica foi publicado em 1775, quando foi observada maior incidência de câncer em limpadores de chaminés. Muitos anos depois esta atividade carcinogênica foi atribuída à presença de benzo[a]pireno (BaP) nas amostras. Posteriormente, foi comprovado experimentalmente que a presença do BaP, por si só, não justificava toda a atividade carcinogênica observada nestas amostras, sendo este "excesso de carcinogenicidade", atribuído à presença conjunta de outros membros da família dos HPA e de alguns de seus derivados, principalmente nitroderivados. Porém, muitos trabalhos reconhecem que apesar da presença de HPA carcinogênicos no ar, esses compostos podem não ser os maiores responsáveis pela atividade mutagênica detectada. Já foram identificados mais de 500 compostos mutagênicos de diversas classes químicas em extratos orgânicos obtidos de material particulado do ar.

2.7. Fenômenos atmosféricos e a poluição do ar

Além dos problemas decorrentes da poluição terem uma importância localizada, principalmente em centros urbanos industrializados, a poluição assume um significado global quando se observam efeitos como: destruição da camada de ozônio, deposição

ácida, efeito estufa, além do próprio transporte dos poluentes por grandes distâncias.

2.7.1. Chuva ácida. O termo chuva ácida foi empregado pela primeira vez por Robert Angus Smith, químico e climatologista inglês, que usou a expressão para descrever a precipitação ácida que ocorreu sobre a cidade de Manchester no início da Revolução Industrial. Atividades como a queima de carvão e de combustíveis fósseis, além de outras atividades industriais lançam dióxido de enxofre e de nitrogênio na atmosfera. Ao se combinarem com moléculas de água presentes na atmosfera sob a forma de vapor, esses gases formam ácido sulfúrico ou ácido nítrico, tendo como resultado as chuvas ácidas. As águas da chuva, assim como a geada, neve e neblina carregadas de ácidos, ao caírem na superfície, alteram a composição química do solo e das águas, atingem as cadeias alimentares, destroem florestas e lavouras, atacam estruturas metálicas, monumentos e edificações. Essas precipitações ácidas apresentam valores de pH entre 4 e 5, mas podem atingir valores menores, em alguns casos até pH ao redor de 2.

É importante salientar que as precipitações ácidas podem ser carregadas pelo vento e se precipitarem em locais bem distantes do ponto de emissão dos gases. Assim, emissões na cidade de Londres vão acabar se precipitando nas florestas da Escandinávia, resultando em problemas internacionais. Essa deposição ácida diminui o pH de lagos, rios e solo e tem um efeito acentuado em animais e plantas. Em pH 5,9, a população de animais aquáticos decresce e alguns desaparecem. Em pH 5,4 os peixes não se reproduzem.

Segundo o Fundo Mundial para a Natureza, cerca de 35% dos ecossistemas europeus já estão seriamente alterados e cerca de 50% das florestas da Alemanha e da Holanda estão destruídas pela acidez da chuva. Na costa do Atlântico Norte, a água do mar está entre 10 e 30% mais ácida que nos últimos vinte anos. Nos EUA, onde as usinas termoeletricas são responsáveis por quase 65% do dióxido de enxofre lançado na atmosfera, o solo dos Montes Apalaches também está alterado, apresentando uma acidez dez vezes maior que a das áreas vizinhas, de menor altitude, e cem vezes maior que a das regiões onde não há esse tipo de poluição.

Monumentos históricos também estão sendo corroídos: a Acrópole, em Atenas; o Coliseu, em Roma; o Taj Mahal, na Índia; as catedrais de Notre Dame,

em Paris e de Colônia, na Alemanha. Em Cubatão, São Paulo, as chuvas ácidas contribuem para a destruição da Mata Atlântica e desabamentos de encostas. A usina termoeletrica de Candiota, em Bagé, no Rio Grande do Sul, provoca a formação de chuvas ácidas no Uruguai.

Efeitos nocivos diretos sobre o homem não estão totalmente elucidados. Aparentemente, a chuva ácida pode causar irritação do trato respiratório e membranas mucosas, além de liberar metais tóxicos que estavam adsorvidos ao solo, podendo contaminar rios e plantações.

2.7.2. Inversão térmica. Nos primeiros 10 km da atmosfera, o ar vai se resfriando com o aumento da altitude (Figura 1). Desta forma, o ar nas camadas inferiores da atmosfera é mais quente e, portanto, menos denso e tende a subir para as camadas mais elevadas. Assim, ocorre um movimento ascendente do ar quente e descendente do ar frio, que é mais denso (correntes de convecção). Estes movimentos ocorrem normalmente na troposfera e, graças a esta mobilidade, os poluentes podem subir juntamente com o ar e dispersar-se nas camadas superiores.

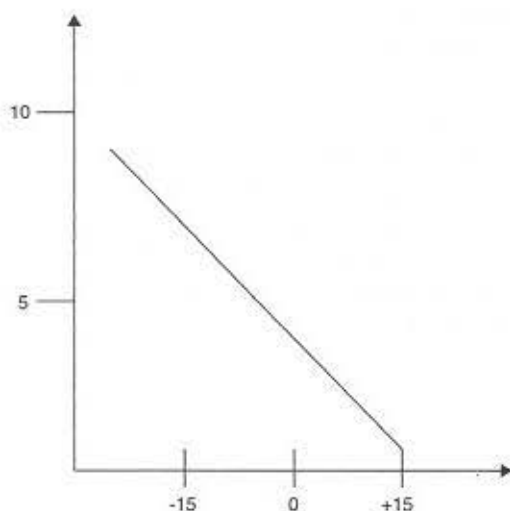


Figura 1. Redução da temperatura da superfície da Terra em função do aumento da altitude. (Fonte: Cetesb, 2007).

A inversão térmica é uma condição meteorológica que ocorre quando uma camada de ar quente se sobrepõe a uma camada de ar frio, impedindo o movimento ascendente do ar. Neste caso, o ar abaixo desta camada fica mais frio, portanto, mais denso, dificultando a dispersão de poluentes (Figura 2).

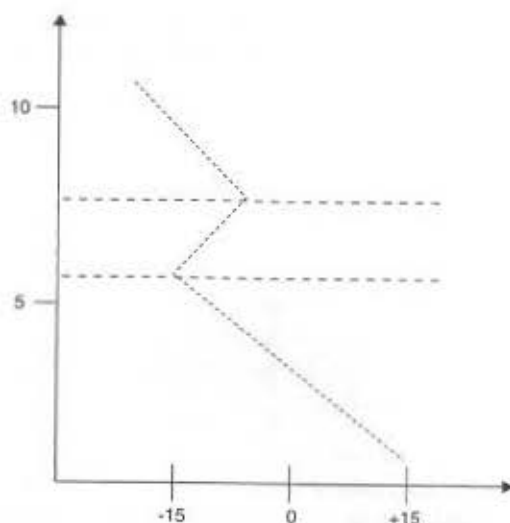


Figura 2. Camada de inversão térmica. (Fonte: Cetesb, 2007).

Este fenômeno ocorre durante praticamente todo o ano e em diferentes altitudes. No inverno, a formação de camadas de inversão térmica em baixas altitudes é mais comum, principalmente em cidades com grandes aglomerados de indústrias e alta circulação de veículos. Neste caso, a terra estando mais fria, resfria o ar próximo ao solo, ficando a camada de ar quente acima, impedindo o movimento de convecção, formando uma camada de inversão térmica, denominada inversão por radiação.

Além da inversão por radiação, pode ocorrer a inversão térmica por subsidência, que leva à formação de camadas de inversão a altitudes mais elevadas, pela entrada de um sistema com alta pressão, que comprime a camada de ar logo abaixo, aquecendo-a e impedindo a movimentação do ar. Do ponto de vista da poluição, só interessam camadas de inversão térmica que se formam até 1.000 m de altitude, que são aquelas que interferem com a dispersão dos poluentes. A inversão térmica é um fenômeno natural que não causa poluição, com a atmosfera limpa. Este fenômeno não causa problemas, mas, quando ocorre na presença de poluentes, eles não se dispersam e se acumulam.

2.7.3. Smog. O termo *smog*, sem tradução para o português, surgiu da associação das palavras inglesas *smoke* (fumaça) + *fog* (neblina). O fenômeno significa um acúmulo de poluentes no ar, causado por inversão térmica, por condições topográficas, ou por persistência de sistemas atmosféricos de alta pressão. Os poluentes do ar, na forma de partículas

líquidas ou sólidas, servem como núcleo para a formação de neblina, principalmente durante o inverno, causando o *smog*.

Há dois tipos característicos de *smog*, o redutor e o oxidante. Esses fenômenos apresentam características distintas, mostradas na Tabela 9.

- O *smog* oxidante, também denominado *smog* tipo Los Angeles ou fotoquímico, é rico em óxidos de nitrogênio, aldeídos, ozônio e PAN, resultantes da ação da luz sobre o NO_x . Cidades com tráfego pesado, clima seco e ensolarado, são mais susceptíveis à formação do *Smog* fotoquímico. O fenômeno recebeu o nome de *smog* tipo Los Angeles por ser comum na cidade, a qual apresenta todas as características necessárias para a sua formação.
- O *smog* redutor, também denominado *smog* tipo Londres, é rico em óxidos de enxofre e fuligem, provenientes principalmente da queima de carvão. O nome *smog* tipo Londres foi dado em função do já citado episódio de poluição aguda ocorrido em Londres, em 1952, ocasionado por uma forte inversão térmica e elevada concentração de poluentes.

Tabela 9. Principais características de *Smog* tipo Londres e tipo Los Angeles

Características	<i>Smog</i> redutor Londres	<i>Smog</i> fotoquímico (Los Angeles)
Intensidade máxima	Pela manhã	Ao meio-dia
Temperatura	Fria ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$)	Quente ($-25\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Umidade relativa	Alta (com neblina)	Baixa (seca e quente)
Tipo de inversão térmica	Radiação (próxima ao solo)	Subsidência
Componentes	SO_x , MP	O_3 , PAN, aldeídos, NO_x
Tipo de atmosfera	Redutora	Oxidante

Fonte: Albert, 1985 (modificado).

Os efeitos nocivos do *smog* oxidante sobre o homem são semelhantes aos causados pelas substâncias oxidantes, anteriormente descritos. Os efeitos tóxicos do *smog* redutor são semelhantes aos do SO_2 em associação com material particulado.

2.7.4. Efeito estufa e o aquecimento global. A troposfera permite a passagem das radiações solares que chegam a Terra, no entanto, impede a saída da

radiação refletida, conservando parte da energia recebida. Esse efeito é conhecido como efeito estufa ou efeito *greenhouse*. Este fenômeno natural mantém a atmosfera cerca de 30°C mais aquecida em relação à sua ausência, possibilitando, com isso, a existência de vida no planeta. O vapor de água, o dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄), ozônio (O₃) e óxido nitroso (N₂O) retêm parte dos raios infravermelhos irradiados da terra. Assim, a concentração destes gases, principalmente o CO₂, está estreitamente relacionada com o clima da Terra. Estudos recentes da superfície de Vênus demonstram que sua temperatura é superior a 400°C, em virtude da alta concentração de gás carbônico existente em sua atmosfera.

A produção industrial, a produção de energia e o transporte, atividades humanas fundamentais para a existência da vida em sociedade, são as maiores fontes de liberação de CO₂ na atmosfera terrestre, contribuindo para o fenômeno do aquecimento global. Os gases de efeito estufa são emitidos principalmente pela queima de carvão e derivados de petróleo, entre outras formas de emissão oriundas do sistema de produção no qual se baseiam as sociedades modernas. O seu aumento exponencial nos últimos 200 anos deveu-se, em grande medida, ao crescimento da população, e ao processo de industrialização e urbanização.

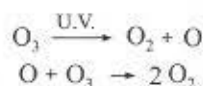
A continuidade desse fenômeno poderá provocar sérios impactos para o meio ambiente e para a sociedade. Entre as conseqüências possíveis estão o aumento na temperatura média da superfície da Terra e mudanças nos padrões climáticos mundiais, como aumento na ocorrência de furacões, tufões e ciclones, pois o aumento da temperatura faz com que ocorra maior evaporação das águas dos oceanos, potencializando estes tipos de catástrofes climáticas. Ainda, são previstas alterações dos padrões de chuva, o desaparecimento de ilhas tropicais e cidades litorâneas, derretimento de geleiras, aumento nas ocorrências de inundações, secas e eventos climáticos extremos. Além disso, ecossistemas completos poderão sofrer alterações irreparáveis, enquanto que a produtividade agrícola poderá diminuir.

A preocupação da comunidade científica e dos governantes com o aquecimento global gerou acordos internacionais para a redução da emissão de poluentes, principalmente de CO₂. A Convenção-Quadro das Nações Unidas para a Mudança do Clima, assinada em 1992 no Rio de Janeiro durante a ECO 92, por 175 países mais a União Européia, entrando em vigor em março de 1994, ratifica a preocupação com o aquecimento global. A Convenção estabelece o compromisso de redução dos gases de efeito estufa,

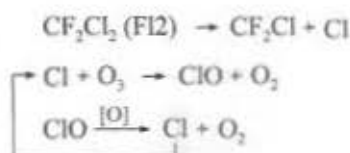
reconhecendo a mudança do clima como "uma preocupação comum da humanidade". O Protocolo de Kyoto, discutido e negociado em Kyoto no Japão em 1997, foi aberto para assinaturas em 16 de março de 1998 e ratificado em 15 de março de 1999. Oficialmente entrou em vigor em 16 de fevereiro de 2005, sem as assinaturas dos EUA e da Austrália, depois que a Rússia o ratificou em novembro de 2004. Por ele se propõe um calendário pelo qual os países desenvolvidos têm a obrigação de reduzir a quantidade de gases poluentes em, pelo menos, 5,2% até 2012, em relação aos níveis de 1990. Os países signatários terão que colocar em prática planos para reduzir a emissão desses gases entre 2008 e 2012.

Em 1988, o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (*United Nations Environment Programme* – UNEP) e a Organização Mundial de Meteorologia (*World Meteorological Organization* – WMO) constituíram o IPCC (*Intergovernmental Panel on Climate Change*), encarregado de apoiar com trabalhos científicos as negociações da Organização das Nações Unidas. Em fevereiro de 2007, o IPCC publicou o quarto relatório sobre as mudanças climáticas no mundo. De acordo com o documento, as concentrações de CO₂, metano e óxido nitroso aumentaram notavelmente como resultado das atividades humanas desde 1750, e agora excedem, em muito, os valores anteriores. E o aumento dessas concentrações se deve, sobretudo, ao uso de combustíveis fósseis e mudanças no manejo da terra, enquanto o aumento de metano e óxido nitroso se deve primordialmente à agricultura. De acordo com o relatório, se não forem implementadas políticas específicas para a redução de emissões, até o fim deste século, a temperatura da Terra pode ter uma elevação entre 1,8 °C e 4 °C, em relação a média atual, enquanto o aumento observado no século XIX foi entre 0,3 e 0,6 °C.

2.7.5. Redução da camada de ozônio. O ozônio (O₃) é uma espécie de oxigênio altamente reativa que compõe uma camada que envolve a Terra. Essa camada está localizada de 15 a 30 km de altitude, possui cerca de 20 km de espessura e possui concentração de O₃ relativamente constante. Protege a Terra contra a radiação ultravioleta entre 220 a 320 nm, pois o O₃ tem capacidade de absorção da radiação, de acordo com a reação:

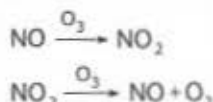


Em 1974, Molina e Bowland, pela primeira vez, previram que compostos como clorofluorocarbonos (CFC) podem causar diminuição do O_3 da estratosfera. A partir da década de 1930, esses compostos começaram a ser utilizados em diversas aplicações industriais, como propelentes de aerossóis, gases de refrigeração, fluidos de ar condicionado, fabricação de embalagens de isopor etc. Os CFC são altamente estáveis, pouco reativos, não inflamáveis e não tóxicos, que, ao serem liberados na troposfera, atingem a estratosfera muito lentamente. Os freon $CFCl_3$ (F-11) e o CF_2Cl_2 (F-12) permanecem na atmosfera por 75 e 11 anos, respectivamente. Esses compostos sofrem a ação da radiação ultravioleta, liberam cloro altamente reativo, que reage com o O_3 presente na estratosfera, segundo as reações:



Essa reação ocorre em cadeia, de modo que uma molécula do CFC destrói muitas moléculas de O_3 .

Os vãos supersônicos que liberam toneladas de NO a grandes altitudes também são responsáveis pela destruição da camada de O_3 da estratosfera, de acordo com as seguintes reações:



Essas reações também ocorrem em cadeia.

O ClO e o Cl podem ser inativados pela reação com o NO_2 e o metano, respectivamente.

Um enorme e crescente buraco na camada de ozônio sobre a Antártica foi descoberto na década de 1980, e medidas urgentes devem ser tomadas para tentar solucionar este problema. A *Environmental Protection Agency* (EPA) dos Estados Unidos estima que a redução de 10% da camada de ozônio, prevista para a metade deste século, causaria cerca de 2 milhões de casos de câncer de pele a mais do que o esperado por ano. Além disso, haveria prejuízos na agricultura e na vida aquática.

Um encontro realizado em Montreal, em outubro de 1986, resultou num tratado que reduz a produção e o uso de CFC. Trinta e seis países, em 1989, ratificaram o acordo, entre eles o Brasil. Hoje já existem alguns substitutos do CFC para alguns usos, como no caso dos propelentes de aerossóis.

3. BIBLIOGRAFIA

- AITIO, A. Zero exposure – a goal for environmental and occupational health? *Toxicology Letters*, v.134, p.3-8, 2002.
- ALBERT, L.A. *Curso Básico de Toxicologia Ambiental*. OPAS-OMS, México, 1985. 371p.
- ALVES, C.; PIO, C. Secondary organic compounds in atmospheric aerosols: speciation and formation mechanisms. *Journal of Brazilian Chemical Society*, v.16, n.5, p.1017-1029, 2005.
- ALVES, C.; PIO, C.; GOMES, P. Determinação de hidrocarbonetos voláteis e semi-voláteis na atmosfera, *Química Nova*, v.29, n.3, p. 477-488, 2006.
- AMBIENTE BRASIL. *Chuva ácida*. Disponível em: <http://www.ambientebrasil.com.br/composer.php3?base=/urbano/index.html&conteudo=/natural/chuvaacida.html>. Acesso em: 3 julho 2007.
- ANGERER, J.; EWERS, U.; WILHELM, M. Human biomonitoring: State of the art, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v.210, p.201-228, 2007.
- ARBEX, M.A.; CANÇADO, J.E.D.; PEREIRA, L.A.A.; BRAGA, A.L.F.; SALDIVA, P.H.N. Queima de biomassa e efeitos sobre a saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.30, n.2, p.158-175, 2004.
- BAILEY, D.; SOLOMON, G. Pollution prevention at ports: clearing the air. *Environmental Impact Assessment Review*, v.24, p.749-74, 2004.
- BARBOSA-Jr, F.; TANUS-SANTOS, J.E.; GERLACH, R.F.; PARSONS, P.J. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to Lead: Advantages, Limitations, and Future Needs. *Environmental Health Perspectives*, v.113, n.12, p.1669-1674, 2005.
- BOXALL, A.B.A.; SINCLAIR, C.J.; FENNER, K.; KOLPIN, D.; MAUND, S.J. When synthetic chemicals degrade in the environment – What are the absolute fate, effects and potential risks to humans and ecosystem. *Environmental Science and Technology*, v.38, p. 353A-376A, 2004.
- BRASIL. *Resolução CONAMA/N. 003 de 28 de junho de 1990*, Diário Oficial da União de 22/08/90, Seção 1, p.15.937-15.939, 1990.
- BRUNEKREEF, B.; HOLGATE, S.T. Air pollution and health. *Lancet*, v.360, p.1235-1242, 2002.
- BUSS, D.F.; BAPTISTA, D.F.; NESSIMIAN, J.L. Bases para aplicação de biomonitoramento em programas de avaliação da qualidade da água de rios. *Cadernos de Saúde Pública*, v.19, n.2, p.465-473, 2003.
- CÂMARA, V.M.; TAMBELLINI, A.T. Considerações sobre o uso da epidemiologia nos estudos em saúde ambiental. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.6, n.2, p.95-104, 2003.
- CAMPOS, V.P.; CRUZ, L.P.S.; ALVES, E.M.; SANTOS, T.S.; SILVA, A.D.; SANTOS, A.C.C.; LIMA, A.M.V.; PAIXÃO, C.S.; SANTOS, D.C.M.B.; BRANDÃO, D.S.; ANDRADE, J.S.; MOREIRA Jr, J.I.; CONCEIÇÃO, K.C.S.; RAMOS, M.S.; PONTES, M.C.G.; AMARAL, M.F.; MATTOS R.R. Monitoramento atmosférico passivo de SO_2 , NO_2 e O_3 em áreas urbanas de influência industrial como prática de química ambiental para alunos de graduação. *Química Nova*, v.29, n.4, p.872-875, 2006.
- CANÇADO, J.E.D.; BRAGA, A.; PEREIRA, L.A.A.; ARBEX, M.A.; SALDIVA, P.H.N.; SANTOS, U.P. Reper-

- cussões clínicas da exposição à poluição atmosférica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.32 (S1), p.S1-S11, 2006.
- CARSON, R. *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin, 1962. 400p.
- CASTRO, H.A.; GOLVEIA, N.; ESCAMILLA-CEJUDO, J.A. Questões metodológicas para investigação dos efeitos da poluição do ar na saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.6, n.2, p.135-149, 2003.
- CETESB. *A cana de açúcar e o meio ambiente no Estado de São Paulo*. São Paulo: Cetesb, 1993, p.45-51.
- CETESB. *Avaliação dos compostos orgânicos provenientes da queima de palha de cana-de-açúcar na região de Araraquara e comparação com medições efetuadas em São Paulo e Cubatão*. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental, São Paulo, Relatório Técnico, Araraquara, 2002, 97p.
- CETESB. *Inversão Térmica*. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental, São Paulo. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br/Ar/anexo/inversao.htm>. Acesso em: 03 julho 2007.
- CETESB. Poluentes atmosféricos. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental, São Paulo. Disponível em: http://www.cetesb.sp.gov.br/ar/ar_saude.asp. Acesso em: 24 julho 2007.
- CETESB. Poluição atmosférica: histórico. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental, São Paulo. Disponível em: http://www.cetesb.sp.gov.br/Ar/ar_historico.asp. Acesso em: 29 junho 2007.
- CETESB. *Relatório da Qualidade do ar no Estado de São Paulo, 2005*. São Paulo, Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental, São Paulo, Série de Relatórios, 2006.153p.
- CETESB. *Relatório de Qualidade do ar no Estado de São Paulo, 2006*, Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental, São Paulo, Série de Relatórios, 2007. 167p.
- CHRISTIE, M. *The Ozone layer: a philosophy of science perspective*. Cambridge University Press, 2000. 215p.
- CLAXTON, L.D.; MATTHEWS, P.P.; WARREN, S.H. The genotoxicity of ambient outdoor air, a review: Salmonella mutagenicity. *Mutation Research*, v.567, p.347-399, 2004.
- COSTA, D.L. Air pollution in: Klaassen C.D. *Casarett and Poell's Toxicology the basic science of poisons*. 6.ed., New York: McGraw-Hill, p.979-1012, 2001.
- CURTIS, L.; REA, W.; SMITH-WILLS, P.; FENYVES, E.; PAN, Y. Adverse health effects of outdoor air pollutants. *Environment International*, v.32, p.815-830, 2006.
- DOZENA, E.C. *Poluição atmosférica: uma análise crítica da legislação ambiental aplicada à indústria*. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2000. 56p. Monografia - Curso de especialização em gerenciamento e tecnologias ambientais na indústria. Escola Politécnica, Salvador, 2000.
- FENGER, J. Urban air quality. *Atmospheric Environment*, v.33, p.4877-4900, 1999.
- GOMES, M.J.M. Ambiente e pulmão. *Jornal de Pneumologia*, v.28, n.5, p.261-265, 2002.
- GOUVEIA, N.; MENDONÇA, G.A.S.; LEON, A.P.; CORREIA, J.E.M.; JUNGER, W.L.; FREITAS, C.U.; DAUMAS, R.P.; MARTINS, L.C.; GIUSSEPE, L.; CONCEIÇÃO, G.M.S.; MANERICH, A.; CUNHA-CRUZ, J. Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.12, n.1, p.29-40, 2003.
- GREENPEACE. Protocolo de Kyoto. Disponível em: http://www.greenpeace.org.br/clima/pdf/protocolo_kyoto.pdf. Acesso em: 07 julho 2007.
- IPCC. Climate change 2007: the physical science basis. Intergovernmental Panel on Climate Change. Disponível em: <http://www.ipcc.ch/SPM2feb07.pdf>. Acesso em: 04 julho 2007.
- KLUMPP, A.; ANSEL, W.; KLUMPP, G.; FOMIN, A. Um novo conceito de monitoramento e comunicação ambiental: a rede européia para a avaliação da qualidade do ar usando plantas bioindicadoras (EuroBionet). *Revista Brasileira de Botânica*, v.24, n.4, p.511-518, 2001.
- KNIE, J.L.W.; LOPES, E.W.B. *Testes ecotoxicológicos - métodos, técnicas e aplicações*. Florianópolis: FATMA/GTZ, 2004. 289p.
- MAROZIENE, L.; GRAZULEVICIENE, R. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, v.1, p.7, 2002. Disponível em: <http://www.ehjournal.net/content/1/1/6>. Acesso em: 24 julho 2007.
- MARTINS, L.C.; LATORRE, M.R.D.O.; CARDOSO, M.R.A.C.; GONÇALVES, F.L.T.; SALDIVA, P.H.N.; BRAGA, A.L.F. Poluição atmosférica e atendimentos por pneumonia e gripe em São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública*, v.36, n.1, p.88-94, 2002.
- MOTA-FILHO, F.O.; PEREIRA, E.C.; LIMA, E.S.; SILVA, N.H.; FIGUEIREDO, R.C.B. Influência de poluentes atmosféricos em Belo Jardim (PE) utilizando *Cladonia verticillaris* (Liquen) como biomonitor. *Química Nova*, no prelo.
- MUDANÇAS CLIMÁTICAS. In: *Fórum Brasileiro de Mudanças Climáticas*. CD-Rom interativo.
- NASCIMENTO, I.A.; PEREIRA, S.A.; LEITE, M.B.N.L. Biomarcadores como instrumentos preventivos de poluição in: Zagatto, P.A.; Bertoletti, E. *Ecotoxicologia Aquática - Princípios e Aplicações*. São Carlos: RiMa Editora, 2006, p.413-432.
- NETTO, A.D.P.; MOREIRA, J.C.; DIAS, A.E.X.O.; ARBILLA, G.; FERREIRA, L.F.V.; OLIVEIRAS, A.S.; BAREK, J. Avaliação da contaminação humana por hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) e seus derivados nitrados (NHPAs): uma revisão metodológica. *Química Nova*, v.23, n.6, p.765-773, 2000.
- NIEUWENHUIJSEN, M.; PAUSTENBACH, D.; DUARTE-DAVIDSON, R. New developments in exposure assessment: The impact on the practice of health risk assessment and epidemiological studies. *Environment International*, v.32, p.996-1009, 2006.

- PASSARELLI, M.M. Poluentes da atmosfera in: Oga, S. *Fundamentos de Toxicologia*. 2.ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2003. p.101-113.
- POLI, A.C. Chuva ácida. Disponível em: <http://educar.sc.usp.br/licenciatura/2000/chuva/chuvaacida.htm>. Acesso em: 02 julho 2007.
- QUITERIO, S.L.; MOREIRE, R.F.; SILVA, C.R.F.; ARBILLA, G.; ARAÚJO, U.C.; MATTOS, R.C.O.C. Avaliação da poluição ambiental causada por particulado de chumbo emitido por uma reformadora de baterias na cidade do Rio de Janeiro. Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v.22, n.9, p.1817-1823, 2006.
- SERENZA, E. Episódio trágico motiva, 50 anos depois, realização de simpósio para debater os problemas causados pela poluição do ar. Disponível em: http://www.ambiente.sp.gov.br/destaque/simposio_091202.htm. Acesso em: 28 junho 2007.
- VanLEEUEWEN, F.X.R. A European perspective on hazardous air pollutants. *Toxicology*, v.181-182, p.355-359, 2002.
- VIENES, P.; HUSGAFEL-PURSTAINEN, K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis*, v.26, n.11, p.1846-1855, 2005.
- WARK, K.; WARNER, C.F.; DAVIS, W.T. *Air pollution: its origin and control*. 3.ed. California: Menlo Park, Addison-Wesley, 1998. 573p.
- WHO. WHO air quality guidelines global update 2005. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, 2005.
- WOLTERBEEK, B. Biomonitoring of trace element air pollution: principles, possibilities and perspectives. *Environmental Pollution*, v.120, p.11-21, 2002.
- YU, M.H. *Environmental Toxicology - biological and health effects of pollutants*. 3 ed. Boca Raton: CRC Press. 2004, 339p.

Domissanitários e Plantas Ornamentais

Samuel Schvartsman

SUMÁRIO

- 1. Introdução
 - 1.1. Intoxicações por sabões e detergentes
 - 1.2. Intoxicações por desinfetantes
 - 1.2.1. Compostos liberadores de cloro
 - 1.2.2. Compostos à base de amônia
 - 1.2.3. Produtos à base de óleo de pinho
 - 1.2.4. Compostos fenólicos
 - 1.2.5. Formaldeído
 - 1.3. Intoxicações por agentes de limpeza
 - 1.3.1. Ácidos
 - 1.3.2. Álcalis
 - 1.4. Intoxicações por inseticidas domésticos
 - 1.4.1. Piretro e piretróides
 - 1.4.2. Compostos organofosforados
 - 1.4.3. Carbamatos
 - 1.5. Intoxicações por raticidas domésticos
 - 1.6. Intoxicações por repelentes domésticos
 - 2. Intoxicações por plantas ornamentais
 - 2.1. Vegetais beladonados
 - 2.2. Aráceas irritantes
 - 2.3. Plantas que produzem gastroenterite
 - 2.4. Plantas que produzem distúrbios sistêmicos
 - 2.5. Plantas que produzem distúrbios cutâneos
 - 3. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

Saneante domissanitário pode ser definido como a substância ou a preparação destinada a higienização ou desinfecção de ambientes coletivos ou públicos em lugares de uso comum e no tratamento da água.

Segundo este conceito os saneantes domissanitários podem incluir: 1) sabões e detergentes; 2) desinfetantes; 3) agentes de limpeza; 4) inseticidas domésticos; 5) raticidas domésticos e 6) repelentes domésticos.

Acidentes tóxicos por produtos de todos os tipos comumente utilizados nos domicílios são relativamente comuns (Tabela 1). Ocorrem mais em crianças, nas adolescentes e nas mulheres adultas. Há uma certa coerência nesses dados, uma vez que é de se esperar maior convívio de pessoas com estas características com os produtos de uso doméstico. São problemas essencialmente urbanos, pouco referidos como acidentes ocupacionais e também pouco como tentativa de suicídio.

Tabela 1. Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico, Brasil, 1999 (Sinixox, 2000).

Agente tóxico	Número de casos	Porcentagem
Medicamentos	18.824	28,27
Domissanitários	5.786	8,89
Animais peçonhentos/ escorpiões	5.689	8,54
Produtos químicos industriais	4.744	7,12
Animais peçonhentos/ serpentes	4.418	6,84
Agrotóxicos de uso agrícola	4.135	6,21
Total de casos	66.584	100,00

1.1. Intoxicações por sabões e detergentes

Sabões são sais de ácidos graxos produzidos pela ação de um álcali sobre óleos ou gorduras naturais ou sobre ácidos graxos deles obtidos. Detergente é o produto destinado a remover sujidades e gorduras, à higiene de recipientes e vasilhas e à aplicação de uso doméstico. Popularmente, o termo detergente significa um produto de limpeza doméstico baseado em surfactantes em combinação com diversos ingredientes inorgânicos. Surfactante é um agente capaz de baixar a tensão superficial da água, facilitando as atividades de limpeza.

Sabão de limpeza doméstica ou sabão em pedra podem conter, além de sais de ácidos graxos, uma quantidade extra de sais alcalinos (fosfatos, silicatos, carbonatos etc.). Seus riscos toxicológicos são relativamente pequenos. Nos raros casos de ingestão acidental podem ocorrer distúrbios digestivos com cólicas abdominais, vômitos e diarreia. Pode ter efeito irritante sobre pele e mucosas, particularmente quando sua composição é mais alcalina.

Surfactantes são geralmente classificados de acordo com sua carga elétrica em três categorias: aniônicos, catiônicos e não iônicos.

Surfactantes aniônicos incluem diversos tipos de agentes químicos, entre os quais os sulfonatos alquilbenzênicos de cadeia linear (LAS). Os de cadeia ramificada (ABS) são restringidos em virtude de sua lenta degradação ambiental, com conseqüente poluição das coleções líquidas, contribuindo para maior formação de espuma.

Apresentam uma toxicidade relativamente baixa. São irritantes moderados da pele e possuem ações desengordurante e irritante. Nos raros casos de ingestão podem ter ação emetizante, o que dificulta a absorção de quantidades maiores.

Surfactantes catiônicos, como os cloretos de benzalcônio, de benzetônio e de cetilpiridínio, são mais usados como desinfetantes ou germicidas. São, de um modo geral, mais tóxicos que os aniônicos. Soluções concentradas são irritantes cutâneos primários, mas a absorção percutânea é insignificante. Ingestão de soluções concentradas determina lesões intensas da mucosa digestiva, com sialorréia, disfagia, dor retroesternal, náuseas e vômitos.

Já foram descritos casos graves de intoxicação, geralmente conseqüentes do uso intravenoso, instilações vaginais ou à ingestão de soluções muito concentradas. Nesses casos, além dos distúrbios digestivos, podem ocorrer hipotensão arterial, confusão mental, apreensão, fraqueza muscular, parestias, paralisias e dificuldade respiratória. O óbito é usualmente por asfixia, às vezes precedido por convulsões.

Surfactantes não iônicos, como os alquiletoxilados, os estearatos de sorbitan e de polioxietileno, são mais usados na formulação de cosméticos, medicamentos e como aditivos alimentares.

São menos tóxicos, mas também apresentam propriedades irritantes sobre pele e mucosas. Nos raros casos de ingestão podem ocorrer náuseas, vômitos e cólicas abdominais.

1.2. Intoxicações por desinfetantes

Desinfetantes são produtos que se destinam a destruir, indiscriminada ou seletivamente, microor-

ganismos, quando aplicados em objetos inanimados ou em ambientes.

Os principais produtos desinfetantes para uso domiciliar são baseados principalmente em agentes liberadores de cloro, compostos de amônia, óleo de pinho, compostos fenólicos e formaldeído.

1.2.1. Compostos liberadores de cloro. Os mais usados são formulações contendo até 5% de hipoclorito de sódio, cloreto de sódio e um agente alcalino tipo hidróxido ou carbonato de sódio. Sua atividade é estabelecida em termos de cloro disponível ou cloro ativo.

Seu principal efeito lesivo é a irritação ou corrosão da pele e mucosas, conseqüente a um mecanismo duplo: ação oxidante de cloro liberado e ação dos agentes alcalinos. Parece que as soluções ácidas são mais perigosas, por liberarem cloro livre e ácido hipocloroso. Este, pouco ionizável, pode penetrar mais profundamente nas mucosas. Misturado com produtos contendo amônia, pode liberar cloramina, poderoso irritante de mucosas.

Ingestão de soluções de hipoclorito, acidente infantil relativamente freqüente, pode determinar: dores na boca, esôfago e estômago, disfagia, sialorréia e, nos casos mais graves, confusão mental, delírio, coma, hipotensão arterial e choque. Pode ocorrer edema de glote. Esofagite ulcerativa e estenose cicatricial de esôfago já foram descritas.

1.2.2. Compostos à base de amônia. Contêm geralmente água de amônia ou dióxido de amônia, líquidos muito voláteis, que liberam gás amônia (NH_3). Tanto o líquido como o gás são poderosos irritantes. O contato com a pele determina queimaduras intensas ou dermatite de contato. Inalação do gás ocasiona processos irritativos de vias aéreas superiores, pneumonite química e até edema agudo de pulmão. Ingestão produz sintomatologia característica da ingestão de álcalis. Absorção de doses elevadas, que é excepcional, pode determinar hipotonia, convulsões e coma.

1.2.3. Produtos à base de óleo de pinho. Óleo de pinho é uma mistura de álcoois, hidrocarbonetos e éteres terpênicos. É encontrado em concentrações de até 40% nos produtos de limpeza genérica e até 80% quando é o componente principal de desinfetantes. Em grande número de produtos o óleo de pinho está associado com outros compostos, como álcoois, derivados de petróleo, compostos fenólicos, surfactantes etc., o que torna a intoxicação mais complexa.

Quando o óleo de pinho é o ingrediente principal, pode-se observar após exposição excessiva, irritação da mucosa ocular, respiratória e/ou digestiva. Após ingestão podem ocorrer dor na boca, esôfago, estômago, disfagia, sialorréia e vômitos. Manifestações sistêmicas após absorção intensa incluem inicialmente irritabilidade, excitação, hiperreflexia e, a seguir, depressão do sistema nervoso central e distúrbios respiratórios.

1.2.4. Compostos fenólicos. Constituem extenso grupo de substâncias utilizadas para os mais variados fins medicinais e industriais, como desinfetantes, germicidas, vermífugos, agrotóxicos, anestésicos e preservativos.

Fenol, impropriamente chamado ácido fênico ou carbólico, é uma substância sólida, esbranquiçada, aromática e solúvel em água. É incluído no mesmo grupo (fenóis monodíricos) o fenilfenol ou ortofenilfenol. Cloro e bromofenóis também são usados como desinfetantes.

Entre as misturas fenólicas são ainda de uso comum a creolina, mistura com 15% de cresóis, 46% de hidrocarbonetos e sabões e o lisol, mistura com 50% de cresóis (orto, meta e para) e sabão de potassa emulsionado com óleo de linhaça.

As soluções fenólicas são fortemente irritantes. Em contato com a pele determinam lesões corrosivas e, a seguir, anestesia por destruição das terminações nervosas. A absorção pelos ferimentos de pele ou mesmo pela pele íntegra é considerada tão ou mais intensa que a por via digestiva.

Após ingestão podem-se observar lesões cáusticas da boca, faringe, esôfago e estômago, com sintomatologia caracterizada por dores intensas, náuseas, vômitos, hematêmese e também por hipotensão arterial e choque.

As manifestações sistêmicas são de aparecimento rápido, mas podem ocorrer até dois dias após a absorção. Os casos graves incluem intensa depressão do sistema nervoso central, distúrbios cardíacos e possível parada respiratória.

Nos casos menos graves, após a sintomatologia local de irritação, observam-se hiperexcitabilidade inicial, cefaléia, paralisias, tremores, convulsões e coma. Distúrbios respiratórios e renais são freqüentes e a urina assume uma coloração escura.

Fenol e derivados são tóxicos protoplasmáticos, apresentando a propriedade de combinar-se com proteínas teciduais.

1.2.5. Formaldeído. Apresenta-se em temperatura ambiente como um gás de odor pungente e

irritante. Formol é a solução aquosa de formaldeído, usualmente a 35%, na qual é adicionado metanol para evitar polimerização.

Exposição aos vapores determina intensa irritação das vias aéreas superiores, irritação ocular e cefaléia. Podem ocorrer reações alérgicas como asma brônquica e dermatites. Contato direto com a pele determina irritação, dermatite, descoloração e necrose.

Ingestão pode ocasionar vômitos sanguinolentos, dores abdominais, disfagia, diarreia, sialorréia e também distúrbios respiratórios e lesões renais. Acidose metabólica é conseqüente à conversão do formaldeído em ácido fórmico. Nos casos graves podem ocorrer coma, hipotensão arterial e insuficiência renal aguda.

1.3. Intoxicações por agentes de limpeza

Considerando suas finalidades bastante variadas, e que as formulações incluem um número grande e diversificado de ingredientes ativos, bem como de solventes ou veículos, serão estudados apenas os produtos cáusticos, não apenas por apresentarem significativo potencial de risco, como por seu largo uso domiciliar.

1.3.1. Ácidos. Entre os produtos domésticos que costumam apresentar concentrações elevadas de substâncias ácidas, alguns são descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Produtos de uso doméstico que apresentam concentrações elevadas de substâncias ácidas.

Produtos	Ingredientes ativos
Desentupidores	Ácido sulfúrico.
Produtos para higiene de piscinas	Hipoclorito de cálcio ou de sódio.
Limpadores de vasos sanitários	Ácido sulfúrico, clorídrico, oxálico, bissulfato de sódio.
Polidores de móveis	Ácidos fosfórico, oxálico, clorídrico, sulfúrico.

Ácidos produzem necrose de coagulação. O coágulo formado diminui a probabilidade de aprofundamento da lesão. Após ingestão ocorre dor intensa com espasmo reflexo da glote. A dor é referida na boca, garganta, região retroesternal e estômago. É seguida por vômitos com sangue precipitado e restos de mucosa (borra de café). Lesões esofágicas são moderadas, pois o trânsito é relativamente rápido. No estômago as lesões costumam ser distais.

Ultrapassada a fase inicial, o aparecimento de febre pode indicar mediastinite ou peritonite. Após aparente recuperação, é possível o aparecimento de estenose cicatricial do esôfago em intervalos de dias a meses.

Inalação de fumos e vapores produz intensa irritação respiratória com tosse, dispnéia, aumento das secreções brônquicas e, algum tempo depois, edema pulmonar. Os distúrbios podem se associar com cefaléia, tontura, fraqueza e hipotensão arterial.

Contato com a pele determina queimaduras extremamente dolorosas, com cicatrização por segunda intenção.

1.3.2. Alcalis. Entre os produtos de uso doméstico que costumam apresentar concentrações elevadas de substâncias alcalinas, alguns estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Produtos de uso doméstico que apresentam concentrações elevadas de substâncias alcalinas.

Produtos	Ingredientes ativos
Desentupidores	Hidróxido de sódio ou de potássio.
Detergentes de máquina de lavar	Tripolifosfato de sódio, metassilicato de sódio, carbonato de sódio, silicato de sódio.
Limpadores de fornos	Hidróxido de sódio.
Soluções de limpeza	Carbonatos, silicatos.

Alcalis produzem uma necrose de liquefação, saponificando os lípidos e solubilizando as proteínas, favorecendo o aprofundamento das lesões, ao contrário do que acontece com os ácidos.

Após a ingestão aparece dor intensa, com espasmo reflexo da glote. A dor é referida na boca, garganta, região retroesternal e estômago.

Em virtude da destruição das terminações nervosas pode não haver relação entre a dor referida e o local da lesão.

A lesão química apresenta uma característica pseudomembrana de coloração cinza. Presença de lesões na boca indica comprometimento esofágico na maioria dos casos. Ingestão de produtos líquidos pode produzir lesões esofágicas sem lesão da boca ou da faringe.

Edema e inflamação de boca, língua, faringe posterior e laringe diminuem o calibre das vias aéreas, facilitando o aparecimento de complicações pulmonares.

Aparecimento de febre, dor retroesternal e abdominal é indicativo de possível perfuração esofágica com mediastinite.

Esofagoscopia é exame indispensável em todos os pacientes que apresentam lesão de boca ou sintomatologia sugestiva. Deve ser realizada nas primeiras 48 horas.

Estenose cicatricial do esôfago é a seqüela mais comum.

Inalação de fumos e de vapores produz intensa irritação respiratória, com tosse, dispnéia, aumento de secreções brônquicas e até edema agudo pulmonar. Manifestações sistêmicas podem estar associadas, incluindo cefaléia, tontura, fraqueza e hipotensão arterial. Entrada na traquéia geralmente determina morte imediata por sufocação.

Contato com a pele produz queimadura muito dolorosa. Há um edema inicial com formação de vesículas, ocorrendo, a seguir, necrose de liquefação. A cicatrização é por segunda intenção.

1.4. Intoxicações por inseticidas domésticos

Inseticidas para uso doméstico e para plantas cultivadas em vasos ou jardins residenciais devem, de acordo com a legislação sanitária, ter ingredientes ativos ou formulações que apresentem potencial de risco relativamente baixo para o homem. Usualmente, são três os grupos químicos mais utilizados para essas finalidades: piretro e piretróides, organofosforados e carbamatos.

1.4.1. Piretro e piretróides. Piretros são preparados extraídos de algumas espécies de plantas da família *Compositae*. Seus extratos purificados, chamados comercialmente de piretrinas, são misturas de princípios ativos mais ou menos puros.

Piretróides são compostos sintéticos desenvolvidos particularmente a partir da piretrina natural. Entre seus ingredientes ativos, largamente utilizados como inseticidas domésticos, podem ser citados: aletrina, cipermetrina, deltametrina, resmetrina e bioresmetrina.

Os principais efeitos lesivos descritos, após exposição a esse grupo químico, são as reações alérgicas de frequência e intensidade variáveis conforme o princípio ativo. Foram relatadas dermatites de contato, com eritema, vesículas ou bolhas, bem como espirros, secreção nasal sérica, obstrução nasal e broncoespasmo. Também são possíveis reações anafiláticas graves.

Após absorção podem ocorrer manifestações sistêmicas, principalmente neurológicas, incluindo hiperexcitabilidade, cefaléia, tontura, hiperreflexia, distúrbios do equilíbrio e, algumas vezes, parestias.

1.4.2. Compostos organofosforados. Entre os organofosforados de uso domiciliar ou peridomiciliar permitido são citados: bromofós, cloropirifós, DDVP ou diclorvos, fenitroton, malation, temefós e triclofon.

Compostos organofosforados são agentes colinérgicos indiretos. Inibem a colinesterase, impedindo a inativação da acetilcolina. Conseqüentemente, esta atua de modo mais intenso e prolongado nas sinapses colinérgicas. Na presença de fosfatos orgânicos a colinesterase se fosforila, fixa o átomo de fósforo no seu centro esterásico e hidrolisa o éster fosfórico.

Existem dois tipos de colinesterase: a verdadeira ou eritrocitária, encontrada no tecido nervoso de todos os animais e nos eritrócitos da maioria, e a pseudocolinesterase ou plasmática, encontrada em pequena quantidade no tecido nervoso de todos os animais e no plasma da maioria. Ambos possuem centros ativos e são inibidos pelos fosforados.

O acúmulo de acetilcolina produz um quadro clínico que esquematicamente compreende três grupos de sinais e sintomas: 1) Síndrome muscarínica, que inclui: distúrbios cárdio-circulatórios (diminuição da contratilidade cardíaca, bradicardia e hipotensão arterial); distúrbios gastrintestinais (aumento dos movimentos peristálticos e do tônus intestinal, aumento das secreções digestivas, diarreia, vômitos e cólicas abdominais); distúrbios das glândulas exócrinas (sudorese, sialorréia e lacrimejamento) e outros distúrbios como miose bilateral, broncoconstrição e hipersecreção brônquica. 2) Síndrome nicotínica: tremores da língua, lábios, olhos e pálpebras; espasmos e tremores da musculatura esquelética; flacidez e paralisia muscular, espasmos, fibrilações e fasciculações musculares. 3) Síndrome do sistema nervoso central: cefaléia, inquietude, insônia, tremores, ataxia, confusão mental, convulsões e coma.

Determinação da atividade da colinesterase é considerada importante exame laboratorial para confirmação do diagnóstico. Seus resultados devem ser interpretados com cautela em virtude dos numerosos fatores influenciadores.

Neurotoxicidade tardia e síndrome neurotóxica intermediária não foram relatadas, até o momento, com o uso domiciliar dos fosforados permitidos.

1.4.3. Carbamatos. Carbamatos são ésteres do ácido carbâmico. Entre os ingredientes, cujo uso

domiciliar ou peridomiciliar é permitido, citam-se: carbaril, dioxacarb e propoxur.

Assim como os fosforados, os carbamatos são inibidores da colinesterase. A inibição que produzem não costuma ser irreversível e é de duração relativamente curta. A sintomatologia tóxica é semelhante à descrita com os fosforados, mas geralmente são menos intensos os distúrbios do sistema nervoso central.

A determinação da atividade da colinesterase deve ser interpretada com maior cautela, pois a inibição da enzima é, de um modo geral, rapidamente reversível. Encontro de uma atividade normal, por si só, não exclui o diagnóstico.

1.5. Intoxicações por raticidas domésticos

Os raticidas podem ser classificados em dois grupos: 1) Raticidas de dose múltipla, que atuam após ingestão continuada durante vários dias. Seu potencial de risco para o homem é menor e, por essa razão, são mais usados em residências. Os principais são os anticoagulantes. 2) Raticidas de dose única. Alguns, como o fluoroacetato de sódio, têm toxicidade elevada para roedores e homem, sendo seu uso domiciliar proibido. Outros, como norbormida e Cila vermelha, são tóxicos seletivos para roedores. Apesar de permitidos, seu uso domiciliar é relativamente pequeno.

Os anticoagulantes são bem mais comuns. São usados geralmente sob a forma de iscas, derivados da cumarina, como o cumaclo, cumafeno, cumafuril, cumatetralil e brodifacum, e derivados da indandiona, como a clorfacinona, difacinona e pindona.

Sua ação tóxica é conseqüente à alteração dos mecanismos de coagulação sanguínea, por interferirem na síntese hepática da protrombina e dos fatores VII, IX e X. Aumentam também a fragilidade capilar. As manifestações hemorrágicas somente são observadas após ingestão de doses muito grandes (tentativas de suicídio) ou após ingestão continuada durante vários dias. Incluem hemorragia nasal e gástrica, hematúria, enterorragia, petéquias e, ocasionalmente, equimoses cutâneas.

1.6. Intoxicações por repelentes domésticos

Entre os repelentes, um dos principais, pelo seu largo uso domiciliar e por sua importância toxicológica, é a naftalina.

Naftalina ou naftaleno é um sólido de cor branca, odor característico, que pode ser moldado de várias formas. As bolas geralmente utilizadas na proteção

de roupas são constituídas por naftaleno ou por naftaleno e paradiclorobenzeno.

A ingestão de pequenas quantidades não determina manifestações tóxicas ou apenas produz náuseas, vômitos e cólicas abdominais, a não ser que o paciente apresente deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD).

Doses maiores podem produzir, além dos distúrbios gastrintestinais, alterações neurológicas caracterizadas por depressão do sistema nervoso central, bem como abalos musculares e convulsões.

Após intervalo de tempo variável, podem ocorrer, particularmente nos deficientes em G-6-PD, as características alterações sangüíneas: anemia hemolítica e/ou metemoglobinemia. Insuficiência renal aguda é complicação possível.

2. INTOXICAÇÕES POR PLANTAS ORNAMENTAIS

Existem numerosas espécies vegetais tóxicas. Sua toxicidade é variada, incluindo desde vegetais que podem provocar intoxicação cianídrica (*Manihot* sp), até plantas alucinógenas (*Cannabis* sp). No entanto, as ornamentais, ou sejam, as cultivadas em vasos ou jardins residenciais, apresentam um potencial de risco relativamente pequeno, caracterizado em muitos casos por efeitos irritativos na pele e mucosas.

As espécies mais comuns ou de maior efeito lesivo, são as seguintes:

2.1. Vegetais beladonados

São várias espécies da família *Solanaceae*, que determinam, quando ingeridas (particularmente as sementes), um quadro tóxico semelhante:

Datura suaveolens L. Nomes populares: Agua-deira, Buzina, Saia-branca, Trombeta, Trombeteira, Zabumba. Arbusto de 2 a 3 m de altura, que apresenta vistosas flores pendentes, brancas, de até 30 cm de comprimento.

Datura metel L. Nomes populares: Manto-de-Cristo, Rainha-da-noite, Saia-de-noiva, Saia-roxa, Três-saias, Trombeta-roxa, Trombeteira-do-juízo, Trombeteira-roxa, Zabumba-roxa, Zabunda-roxa. Arbusto de até 1,5 m de altura, com flores branco-arroxeadas.

Datura stramonium L. Nomes populares: Aubatinga, Erva-do-diabo, Erva-dos-feiticeiros, Erva-dos-mágicos, Figueira-do-inferno. Pode atingir até 1,5 m de altura. Flores estreitas, eretas, brancas, com até 10 cm de comprimento.

Cestrum nocturnum L. Nomes populares: Dama-da-noite, Jasmim-verde. Arbusto com flores pequenas esverdeadas, de aroma intenso e agradável.

Solanum pseudocapsicum L. Nomes populares: Peloteira, Tomatinho. Arbusto de até 1 m de altura com flores de cálice verde e corola branca.

As propriedades tóxicas desses vegetais decorrem da presença de vários alcalóides, um dos quais, a daturina, parece ser uma mistura de hiosciamina e escopolamina ou atropina. O principal efeito é anticolinérgico, sendo o quadro clínico, após a ingestão, caracterizado por: pele quente e seca, mucosas secas, rubor de face, pupilas dilatadas, taquicardia, retenção urinária, distúrbios do comportamento, agitação psicomotora, confusão mental e alucinações.

2.2. Aráceas irritantes

Dieffenbachia picta Schott e *D. seguine* Schott. Nomes populares: Aningá-do-Pará, Comigo-ninguém-pode. Apresentam folhas gravísculas, oblongas, pecioladas, verde-escuras com manchas esbranquiçadas de vários aspectos.

Caladium bicolor (Ait) Venten. Nome Popular: Tinhoão. Apresenta folhas vistosas sagitiformes.

Monstera deliciosa L. Nomes populares: Banana-de-macaco, Inibé. Apresenta folhas grandes, vistosas e fenestradas.

Philodendron bipinnatifidum L. Nomes populares: Banana-de-macaco, Cipó-imbé, Guaimbé, Imbé, Filodendro. São diversas variedades, algumas com folhas inteiras, outras com folhas partidas.

Zantedeschia aethiopica Spr. Nomes populares: Caládio, Copo-de-leite. Apresenta grandes folhas cordiformes-sagitadas, espata branca e espádice cilíndrico amarelado.

Intoxicações por *Dieffenbachia* são provavelmente os acidentes por plantas mais descritos. Suas propriedades tóxicas são devidas principalmente à existência em todas as suas partes, particularmente no caule, folhas e látex, de ríftides de oxalato de cálcio, que teriam uma ação mecânica irritativa. Admite-se, no entanto, a existência de outros princípios tóxicos, talvez saponinas, bem como de fatores hipersensibilizantes.

Ingestão de qualquer parte da planta ou o simples ato de mastigá-la são seguidos rapidamente por intensas manifestações de irritação de mucosas: edema de lábios, língua e palato, com dor, queimação, sialorreia e disfagia. Em virtude do grande edema, o paciente fica impossibilitado de falar. A afonia pode ser devida também ao edema de faringe ou de cordas vocais, para o qual contribuem também os fatores alergizantes.

2.3. Plantas que produzem gastroenterite

Allamanda cathartica L. Nomes populares: Alamanda, Dedal-de-dama, Santa-Maria. Apresenta flores campanuladas de coloração amarela ou alaranjada.

Hippeastrum sp. Nomes populares: Açucena, Açucena-dos-campos, Açucena-dos-jardins, Açucena-reticulada. As folhas nascem de um bulbo e as flores têm cores variadas: arroxeadas, avermelhadas, esverdeadas com estrias ou róseas.

Poinciana pulcherrima L. Nomes populares: Flor-do-paraiso, Flor-de-pavão. Pequeno arbusto de flores amareladas com estames vermelhos.

Apesar dos seus componentes tóxicos ainda não estarem identificados, essas plantas ornamentais apresentam em comum o fato de que, quando alguma de suas partes, bulbo, resina ou semente, conforme a espécie, é ingerida, produzem intensos efeitos irritantes sobre a mucosa intestinal. O quadro tóxico é caracterizado por cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Os distúrbios podem ser tão intensos a ponto de determinarem graves alterações hidroeletrolíticas.

2.4. Plantas que produzem distúrbios sistêmicos

Nerium oleander L. Nomes populares: Espirradeira, Loandro, Loureiro-rosa, Oleander. Planta herbácea com inflorescências terminais, flores geralmente rosadas, corola grande e vistosa.

Todas as suas partes são tóxicas, sendo seus efeitos mais importantes devidos à presença de glicosídeos, alguns dos quais são cardioativos como a oleandrina, neriósido e folineurina. Outros, como a rosagenina, demonstraram intensa ação tóxica em animais de laboratório.

O quadro tóxico após a ingestão inicia-se com distúrbios gastrintestinais, com náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia muco-sanguinolenta. Posteriormente, aparecem as manifestações cardíacas, que são semelhantes às observadas na intoxicação digitalica. Distúrbios do ritmo são comuns, incluindo bloqueios, extra-sístoles, taquicardia, fibrilação atrial ou ventricular.

Podem ocorrer também distúrbios neurológicos, incluindo tontura, alterações do equilíbrio, midriase, torpor e coma.

Thevetia nerifolia Jussieu. Nomes populares: Chapéu-de-Napoleão, Jorro-jorro, Noz-de-cobra. Planta arbustiva, com flores vistosas amareladas e frutos de forma peculiar como a sugerida pelo seu nome popular.

A ação tóxica mais importante é produzida principalmente pelos glicosídeos cardioativos que con-

têm: tevetina, tevetoxina e neriifolina. Admite-se também a presença de outros princípios ativos, de ação preponderante sobre o sistema nervoso central.

Contato do látex com a mucosa digestiva produz dor com queimação na boca e região retroesternal, sialorréia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. Contato com a mucosa ocular, mesmo dos dedos que manusearam o látex, pode produzir lacrimejamento, fotofobia e congestão conjuntival.

Distúrbios cardíacos não são frequentes, pois somente aparecem após ingestão de grandes porções do vegetal ou de extratos purificados. Caracterizam-se mais por alterações de ritmo, principalmente por bloqueio atrioventricular e sinais de irritação ventricular, incluindo contrações ventriculares prematuras ou taquicardia ventricular paroxística. É possível a ocorrência de fibrilação ventricular.

2.5. Plantas que produzem distúrbios cutâneos

Plantas que são irritantes de mucosas, como as anteriormente descritas, também podem produzir distúrbios cutâneos. Além dessas, existem algumas que, em virtude de suas características, dificilmente entram em contato com mucosas, sendo que seus efeitos lesivos ocorrem quase que exclusivamente na pele.

Euphorbia pulcherrima Willd. Nomes populares: Papagaio, Rabo-de-arara. Arbusto com flores vistosas, vermelhas ou amarelas.

Euphorbia milii L. Nomes populares: Coroa-de-Cristo. Cristo-gigante. Planta com espátulas rígidas

e pontiagudas e pequenas flores de coloração avermelhada. Produz uma seiva abundante e leitosa.

Contato com a pele, quer do látex, quer dos espinhos, determina lesões irritativas, desde simples eritema até vesículas e pústulas. As lesões são pruriginosas e, às vezes, dolorosas.

3. BIBLIOGRAFIA

- DYER S. Plant Exposures: Wilderness Medicine. *Emerg Med Clin N Amer.*, v.22, 2004. p.240.
- ELLENHORN, M.J.; BARCELOUX, D.J. *Medical Toxicology*. New York: Elsevier, 1988.
- HOENE, F.C. *Plantas e Substâncias Vegetais Tóxicas*. São Paulo: Graphicals, 1939.
- McKELVEY, W.; KASS, D.; SORKIN, M. *et al. Early Reports from an Urban Pesticide Tracking System*. New York: Department of Health and Mental Hygiene, 2005.
- SCHVARTSMAN, S. *Intoxicações Agudas*. 4.ed., São Paulo: Sarvier, 1991.
- SCHVARTSMAN, S. *Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos*. São Paulo: Sarvier, 1992.
- SCHVARTSMAN, S. *Produtos Químicos de Uso Domiciliar*. 2.ed., São Paulo: Sarvier, 1988.
- SINITOX. *Estatística Anual dos Casos de Intoxicações e Envenenamentos. Brasil, 1999*. Rio de Janeiro, FIOCRUZ/CICT, 2000.
- WATSON, W.A.; LITOVITZ, T.L.; RODGERS JR, G.C. *et al. 2004 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System*. New York: Elsevier, 2005.
- WHO. *Environmental Health Criteria 63. Organophosphorus Insecticides*. Geneva: WHO, 1986.
- WHO. *Environmental Health Criteria 64. Carbamate Insecticides*. Geneva: WHO, 1986.

Materiais Radioativos e Radiação Ionizante

Edmundo Garcia Agudo

SUMÁRIO

- | | |
|--|--|
| 1. Introdução | |
| 2. Radiação ionizante | |
| 2.1. Partículas alfa (α) | |
| 2.2. Partículas beta (β) | |
| 2.3. Radiação eletromagnética
(raios X e raios gama) | |
| 3. Interação da radiação com a matéria | |
| 4. Fontes naturais de radiação | |
| 4.1. Raios cósmicos | |
| 4.2. Radiação terrestre | |
| 4.3. Radiação interna | |
| 4.4. Radônio | |
| 5. Fontes artificiais de radiação | |
| 5.1. Fontes médicas | |
| 5.2. Explosões nucleares | |
| 5.3. Centrais nucleoeletricas | |
| 5.4. Exposição decorrente de acidentes
radiológicos e nucleares | |
| 5.5. Exposição ocupacional | |
| 6. Efeitos tóxicos nos seres humanos | |
| 7. Bibliografia | |
-

1. INTRODUÇÃO

Os organismos vivos, desde seu aparecimento na face da Terra, têm ficado sempre expostos a diferentes níveis de radiação ionizante, provenientes da desintegração espontânea de materiais radioativos, naturalmente presentes no meio ambiente e nos próprios organismos. Os raios cósmicos que, através do espaço, atingem a Terra formam parte também das radiações ionizantes.

Neste capítulo serão apresentados conceitos básicos sobre as radiações ionizantes, sua origem, propriedades e seus efeitos tóxicos em seres humanos.

2. RADIAÇÃO IONIZANTE

Denomina-se radiação ionizante aquela que possui energia suficiente para produzir a ionização de átomos e moléculas num determinado meio. Pode ser produzida em determinados equipamentos, como os aparelhos geradores de raios X e os aceleradores de partículas. Nesses casos, tem-se completo controle sobre sua emissão, que ocorre somente quando o aparelho é ligado. A desintegração dos elementos radioativos produz também radiações ionizantes. Os tipos de emissões radioativas mais comuns são:

2.1. Partículas alfa (α)

Essa desintegração é característica de elementos com elevado número atômico, como é o caso do U (urânio), Th (tório), Pu (plutônio), Np (netúnio). Geralmente ela é acompanhada por emissão de radiação gama (γ). Sua energia é bastante elevada, da ordem de 5 a 10 MeV (mega-elétron-volts). Essa partícula é formada por dois prótons e dois nêutrons, sendo semelhante a um núcleo de hélio e possui baixo poder de penetração, sendo freada por uma folha de papel ou poucos centímetros de ar.

2.2. Partículas beta (β)

Estas partículas são idênticas a um elétron, podendo ter carga negativa ou positiva, mas são originadas no núcleo do elemento radioativo. Seu poder de penetração é maior que o das partículas alfa. Sua emissão, em geral, está também associada à liberação de radiação gama.

2.3. Radiação eletromagnética (raios X e raios gama)

A natureza dessas radiações é idêntica à da luz ou a das ondas de rádio, mas possuem energia muito maior. Não têm massa nem carga elétrica. A única di-

ferença entre os raios X e os gama é a sua origem. Os primeiros são produzidos na acomodação dos elétrons nos orbitais de átomos ionizados e/ou excitados e os segundos são emitidos a partir do núcleo. Os raios X são, em geral, menos energéticos que os raios gama. O poder de penetração da radiação eletromagnética, especialmente da radiação gama, é muito maior que o das partículas carregadas anteriormente citadas, podendo atravessar vários centímetros de chumbo.

3. INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA

Quando as radiações ionizantes atravessam a matéria provocam ionização e excitação de átomos e moléculas, transferindo parte ou toda sua energia para a matéria. Assim, íons e radicais livres são formados como consequência dessa interação (etapa física). Em uma segunda etapa (etapa química), os íons e radicais livres produzem alterações químicas, modificando as características das moléculas. Se a matéria tem vida, essa alteração química produzirá, em uma terceira etapa, modificações bioquímicas e fisiológicas. Após um intervalo de tempo variável, podem aparecer lesões no plano celular e/ou do organismo.

As radiações podem interagir com as moléculas do organismo biológico por processos diretos e indiretos. Na ação direta, a radiação age diretamente sobre moléculas de aminoácidos, proteínas ou DNA, que têm funções biológicas definidas, danificando suas estruturas. No mecanismo indireto, moléculas como as de água (cerca de 55% da massa em humanos) são atingidas pelas radiações ionizantes, dando origem a radicais livres como: $\text{OH}^\bullet$, $\text{H}^\bullet$ e $\text{HO}_2^\bullet$, podendo ocorrer formação de H_2O_2 na presença de oxigênio. As espécies químicas formadas na radiólise da água são muito reativas e podem, por sua vez, atingir moléculas biológicas mais complexas, danificando-as.

Os danos produzidos pela radiação são uma consequência direta da quantidade de energia transferida aos tecidos. A quantidade de radiação absorvida pelos tecidos vivos denomina-se dose.

A dose de radiação total recebida por uma pessoa é a soma das energias transferidas pela radiação ionizante ao organismo. Essa radiação pode ser proveniente de qualquer radionuclídeo de origem natural ou artificial, que se encontre dentro ou fora do organismo, ou pode ter sido gerada em aparelhos de raios X ou em aceleradores de partículas. Dentro do termo genérico "dose" existem diferentes tipos que devem ser diferenciados. Os mais importantes são:

Dose absorvida: é a energia transferida pela radiação por unidade de massa nos tecidos. Sua unidade é o **gray** (Gy). Um gray equivale à absorção de um joule por qui-

lograma (kg). A informação da energia transferida por grama de tecido não é suficiente para estimar seu dano potencial. Com igual dose, a radiação alfa produz efeitos muito mais intensos que a radiação beta ou gama. Por esse motivo, para poder comparar seus efeitos, a dose absorvida deve ser ponderada por meio de um **fator de qualidade, Q**, cujos valores, para os tipos de radiação ionizante mais comuns, são mostrados na Tabela 1. Essa dose ponderada denomina-se *dose equivalente* e sua unidade é o **sievert (Sv)**. A dose equivalente é calculada multiplicando a dose absorvida pelo fator de qualidade.

Tabela 1. Fatores de qualidade para diferentes tipos de radiação ionizante.

Tipos de radiação	Q
Raios X, γ , elétrons e partículas β	1
Nêutrons, $E < 10$ keV	5
Nêutrons, E 10 keV a 100 keV	10
Nêutrons, E 100 keV a 2 MeV	20
Partículas α , fragmentos de fissão e íons pesados	20

Fonte: NCRP, 1993.

$$\text{Dose equivalente} = \text{Dose absorvida} \times Q$$

Assim, 1 (um) Gy de radiação alfa equivale a 20 Gy de radiação beta ou gama, em termos de seus efeitos nos tecidos.

Existem outras unidades, como *dose equivalente efetiva*, introduzida pelo ICRP (International Commission on Radiation Protection), em 1977, com o objetivo de tornarem aditivos os riscos de câncer e alterações genéticas, levando-se em consideração as diferentes susceptibilidades de tecidos ou órgãos à radiação. O ICRP recomenda os fatores de ponderação de risco (w_r) listados na Tabela 2.

Tabela 2. Fatores de ponderação de risco para diferentes tecidos e órgãos.

Tecido ou órgão	w_r
Gônadas	0,20
Medula óssea	0,12
Cólon	0,12
Pulmões	0,12
Estômago	0,12
Bexiga	0,05
Seios	0,05
Fígado	0,05
Esôfago	0,05
Tireóides	0,05
Pele	0,01
Superfície óssea	0,01
Resto do corpo	0,05

Fonte: ICRP, 1991 e NCRP, 1993.

$$\text{Dose equivalente efetiva} = \text{Dose equivalente} \times w_t$$

A *dose efetiva coletiva* é a dose equivalente procedente de uma única fonte de radiação que afeta um grupo de pessoas e se expressa como Sv homem.

Para cada substância radioativa, após sua incorporação no organismo, existe uma dose que o indivíduo receberá em consequência da cinética de eliminação desse composto (meia-vida biológica) e de sua meia-vida física. Essa dose denomina-se *dose efetiva comprometida* porque, em princípio, nada pode ser feito para evitá-la. Sua unidade é também o **sievert**. Esse mesmo conceito é utilizado para a liberação de radioatividade no meio ambiente. Uma vez liberada, nada pode ser feito para sua eliminação. Ela atingirá os diferentes compartimentos ambientais, e se incorporará aos alimentos ou estará presente na forma de gases ou aerossóis atmosféricos radioativos, que acabam alcançando o homem, provocando uma dose comprometida para a população exposta, até o desaparecimento total por decaimento radioativo. Neste caso, em que grande número de pessoas é exposto à radioatividade de uma fonte, a dose genérica total que será recebida pela população ao longo do tempo é denominada *dose equivalente coletiva comprometida*. Essa dose se expressa como Sv homem.

4. FONTES NATURAIS DE RADIAÇÃO

As fontes de radiação ionizantes naturais a que o homem está exposto podem ser classificadas em diferentes grupos.

4.1. Raios cósmicos

Os raios cósmicos são provenientes do espaço interestelar e do próprio Sol. Sua incidência no planeta não é uniformemente distribuída. Os pólos recebem maior fluxo de raios cósmicos que as regiões equatoriais (por efeito do campo magnético terrestre), e sua intensidade aumenta notavelmente com a altitude. Seu efeito é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Taxa de dose equivalente a diferentes altitudes.

Localidade	Altitude (m)	Taxa de dose equivalente (μ Sv/h)
Nível do mar	0	0,03
Cidade do México	2.240	0,09
La Paz, Bolívia	3.900	0,23
Vãos subsônicos	8.000	2,8
Vãos supersônicos	15.000	11,0

Fonte: Unscear, 1988 e 1993.

4.2. Radiação terrestre

Nos minerais e, conseqüentemente, em muitos materiais de construção, existem traços de diferentes materiais radioativos. Os mais importantes são o ^{40}K , ^{87}Rb , e as séries de desintegração iniciadas a partir de ^{238}U e ^{232}Th . As doses equivalentes produzidas a partir dessas fontes variam muito com a localização geográfica. No Brasil, existem dois lugares onde o solo é rico em minérios de tório, produzindo conseqüentemente maiores taxas de dose equivalente nas pessoas. Esses locais são as praias de Guarapari, no Estado do Espírito Santo, onde são registradas taxas de dose equivalente de até 175 mSv/ano, e o Morro Chapéu de Ferro, em Minas Gerais, onde essas taxas atingem 250 mSv/ano. Esses são valores extremos, mas estima-se que 95% da população mundial residem em regiões onde a taxa de dose média é de 0,3 a 0,6 mSv/ano.

4.3. Radiação interna

Aproximadamente 2/3 da dose equivalente efetiva recebida pelo homem, originada de fontes naturais, são provenientes de substâncias radioativas presentes no ar respirado, na água e nos alimentos ingeridos. Esses elementos radioativos são ^{14}C e ^3H , produzidos pela radiação cósmica ao interagir com as camadas superiores da atmosfera. O ^{40}K está sempre presente nos compostos de potássio. A maior dose, entretanto, é decorrente de elementos radioativos, especialmente ^{210}Pb e ^{210}Po , produzidos na desintegração do ^{238}U e ^{232}Th . As quantidades desses elementos radioativos ingeridas pelo homem dependem de sua localização geográfica e de seus hábitos alimentares. O ^{210}Po e o ^{210}Pb estão presentes em maiores concentrações em peixes e mariscos.

A presença de minérios ricos em U e Th no solo aumenta também os níveis de seus produtos de desintegração nos alimentos consumidos pelas populações locais. No oeste da Austrália, os habitantes de uma região rica em urânio recebem doses 75 vezes superiores às normais, devido ao consumo de carne de ovelha e de canguru. No hemisfério norte, na área mais setentrional, é consumida grande quantidade de carne de rena e caribu, animais que no inverno se alimentam com líquens, bioconcentradores de ^{210}Po . As doses equivalentes recebidas por estas pessoas são até 35 vezes superiores às normais.

4.4. Radônio

O radônio, gás nobre produzido na desintegração do urânio (^{222}Rn) e do tório (^{220}Rn), tem sido reco-

nhecido nos últimos anos como a fração mais importante da radiação natural à qual o homem está exposto. O Unsear, *United Nation Scientific Comitee on the Effects of Atomic Radiation*, estimou que estes compostos e seus produtos de desintegração são responsáveis, em média, por 3/4 da dose equivalente efetiva anual recebida pelo homem, proveniente de fontes naturais. Essa contribuição é especialmente significativa nos países frios, onde, no inverno, para manter o balanço térmico dos ambientes aquecidos, não existe praticamente renovação do ar nas residências e locais fechados. Nesse caso, radônio proveniente do solo, dos materiais de construção e, muitas vezes, da água de abastecimento, quando de origem subterrânea, é liberado e acumulado no ar nos ambientes fechados.

A situação não é tão crítica em países quentes, onde os edifícios permanecem abertos muito mais tempo, permitindo uma melhor renovação do ar. Uma exceção a esta regra podem ser os edifícios com ar condicionado central, onde, para manter um melhor balanço térmico e energético, evita-se a renovação do ar.

As contribuições típicas das diferentes fontes naturais de radiação ionizante à exposição anual da população são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4. Doses anuais efetivas naturais.

Fonte de exposição	Dose anual efetiva (mSv)	
	Típica	Elevada (*)
Raios cósmicos	0,39	2,0
Raios γ terrestres	0,46	4,3
Radioatividade no organismo (exceto radônio)	0,23	0,6
Radônio e seus produtos de decaimento	1,30	10
Total (arredondado)	2,40	—

(*) Esses valores elevados são representativos de extensas regiões. Valores mais elevados podem ser encontrados localmente. Fonte: Unsear, 1993.

5. FONTES ARTIFICIAIS DE RADIAÇÃO

A descoberta da radioatividade por Antoine Henri Becquerel em 1896 e, posteriormente, da fissão nuclear por Otto Hahn em 1939, e a construção do primeiro reator de fissão em 1943, por Enrico Fermi, permitiram a descoberta e a produção de centenas de novos radionuclídeos que, junto com a energia liberada na fissão do átomo, vêm sendo utilizados nos campos mais variados, desde a medicina e a indústria, até com fins bélicos.

O uso crescente de materiais que liberam radiações ionizantes tem aumentado as doses recebidas pela humanidade. Existe uma imensa variação nos níveis de exposição de diferentes indivíduos às fontes artificiais de radiação. Essa variação é muito maior que aquela verificada para as fontes naturais.

As fontes artificiais de radiações ionizantes podem ser agrupadas em diferentes categorias:

5.1. Fontes médicas

Esse tipo de aplicação das radiações ionizantes é, atualmente, a maior fonte de exposição à radiação artificial. Dentro dessa categoria, os raios X utilizados para diagnóstico são a forma mais freqüente de exposição. O número de exames por raios X efetuados anualmente no mundo inteiro é extremamente elevado. O Unsear estima que nos países com melhor nível de atendimento médico são tiradas anualmente 860 radiografias por cada mil habitantes. Quando se considera a média mundial, este número cai para 300, o que em 1990 correspondeu a um total de 1.600 milhões de chapas radiográficas no mundo todo. Nestes valores não estão incluídos os raios X dentários. As doses recebidas por cada indivíduo variam muito de país para país e, mesmo dentro de uma mesma cidade, como evidenciado em estudos comparativos realizados nos EUA, na Alemanha, na Inglaterra e mesmo no Brasil. A causa dessa variação é a obsolescência e

a falta de otimização das condições operacionais dos aparelhos de raios X. No Brasil, a dose equivalente média de uma "chapa de pulmão" é de 0,39 mGy, mas pode variar entre 0,05 e 1,5 mGy. Estes valores devem ser comparados com os produzidos pela abreviatura, hoje não mais utilizada: média de 6,5 mGy e faixa de variação entre 1,5 e 24 mGy.

A dose equivalente efetiva média para este tipo de aplicação das radiações ionizantes é estimada, pelo Unsear, em 1,1 mSv/ano nos países com melhor nível de atendimento médico, e 0,3 mSv/ano como média mundial. Os usos médicos das radiações ionizantes contribuem, em média, com um acréscimo da dose, que corresponde a 1/7 da recebida de fontes naturais.

5.2. Explosões nucleares

A partir da explosão das primeiras bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki em 1945, os testes nucleares realizados na atmosfera até 1980 introduziram grandes quantidades de radioatividade no meio ambiente. Neste período, foram registrados dois picos na taxa de liberação. O primeiro, entre 1954 e 1958, quando foram detonados mais de 180 artefatos nucleares. O segundo, em 1961 e 1962, onde bombas de potência mais elevada foram explodidas (Figura 1). A soma de todas as bombas detonadas na atmosfera equivale a 545 megatons.

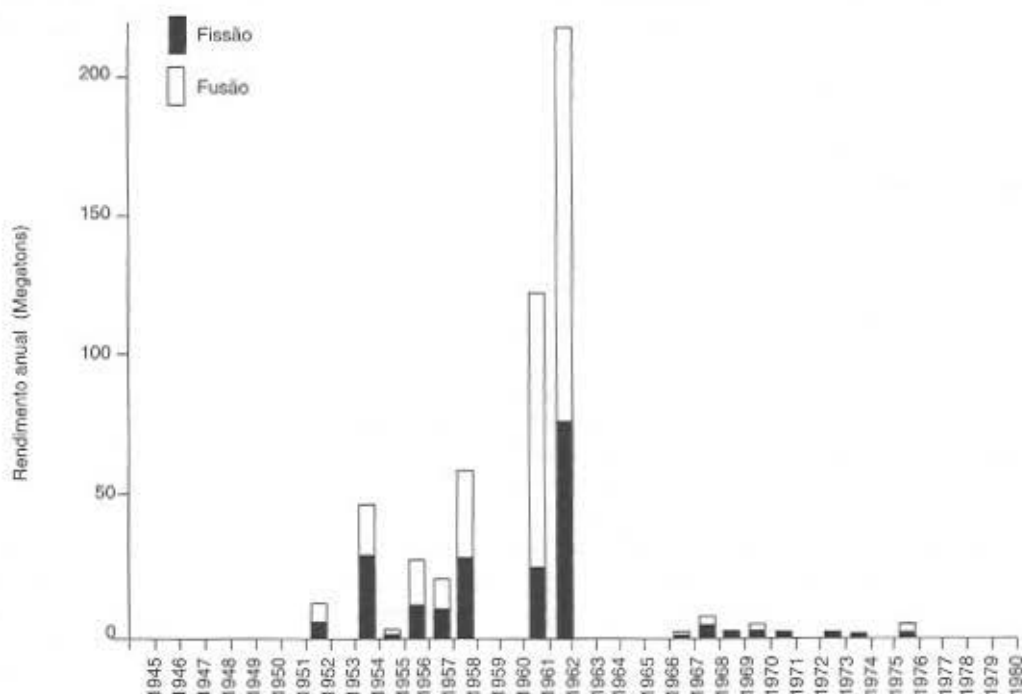


Figura 1. Distribuição no tempo das explosões nucleares atmosféricas (Fonte: Unsear, 1993).

Uma vez introduzida na atmosfera, pequena parte da radioatividade liberada nas explosões nucleares retorna à superfície em áreas próximas, mas a grande maioria é transferida para a troposfera, onde os ventos se encarregam de distribuí-la no planeta, e para a estratosfera. Essa fração da radioatividade retorna muito mais lentamente para a superfície, num processo que leva vários anos.

A maior parte da radioatividade liberada corresponde a núclídeos de vida-média curta e desaparece por desintegração em dias ou meses. Os radionuclídeos que maior preocupação causam são o carbono 14 (^{14}C), com meia-vida de 5.400 anos, o estrôncio 90 (^{90}Sr), e o cézio 137 (^{137}Cs), ambos com meia-vida de aproximadamente 30 anos. Estes radionuclídeos se incorporam na cadeia alimentar e acabam atingindo o homem. As concentrações de ^{137}Cs e ^{90}Sr em alimentos têm acompanhado as taxas de sua liberação atmosférica, como pode ser verificado na Figura 2. O pico observado nos anos de 1986-1987 corresponde ao acidente de Chernobyl. Os valores medidos foram bem inferiores aos esperados, porque os alimentos com maiores índices de contaminação foram descartados, como parte das medidas corretivas tomadas.

Como consequência dos padrões de circulação dos ventos no planeta, aproximadamente 90% do total da radioatividade liberada na atmosfera permanecem no hemisfério onde ela é liberada. A transferência para outro hemisfério é muito lenta. Por esse motivo, as concentrações destes radionuclídeos em alimentos do hemisfério sul é muito menor do que nos do hemisfério norte.

5.3. Centrais nucleoeletricas

A geração de energia elétrica a partir da fissão nuclear foi iniciada comercialmente na década de 1950 e tem aumentado continuamente, embora de maneira mais lenta nos últimos anos, alcançando uma potência total instalada de 337.820 MW e com 424 unidades em funcionamento em dezembro de 1993. Alguns países obtêm mais da metade de sua demanda energética a partir deste tipo de fonte: Lituânia (87,2%), França (77,7%), Bélgica (58,9%) e República Eslovaca (53,6%).

A liberação de radioatividade e, por consequência, o risco de exposição da população às radiações ionizantes não ocorre apenas durante a operação das centrais. As usinas nucleoeletricas são apenas uma das etapas do denominado ciclo do combustível nuclear, que inclui, além delas, a exploração do minério de urânio, sua transformação, a fabricação do combustível, o reprocessamento de elementos combustíveis usados e a disposição final dos rejeitos radioativos (lixo atômico).

A operação das centrais nucleoeletricas e o reprocessamento de elementos combustíveis representam as etapas que maior exposição podem produzir ao público e aos próprios trabalhadores dessas instalações. Mas em termos absolutos, os dados compilados pelo Unsear, nas últimas décadas, mostram que a soma de todas as fontes ligadas ao ciclo de energia nuclear contribui com uma dose equivalente média anual de 0,001 mSv por habitante, o que corresponde a 0,04% da dose decorrente de fontes naturais. Esse valor corresponde à média da população. As pessoas que moram perto de instalações nucleares recebem em geral doses superiores, mas, mesmo assim, os valores medidos para esse segmento da população é inferior a 1% da dose proveniente de fontes naturais.

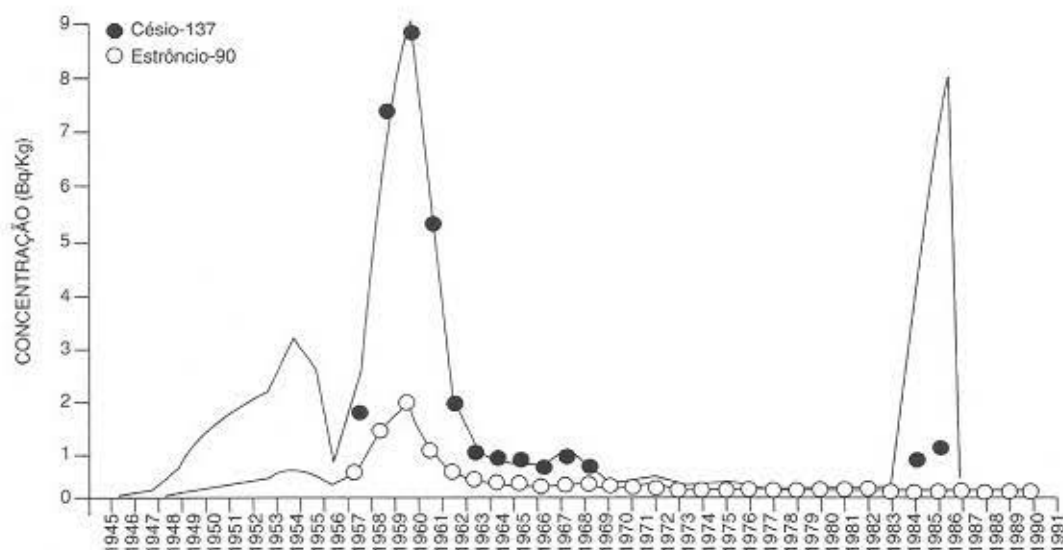


Figura 2. Níveis de ^{137}Cs e ^{90}Sr na dieta total na Dinamarca. Os pontos são valores experimentais e as linhas são o resultado de modelos matemáticos de transferência de radionuclídeos da atmosfera até os alimentos (Fonte: Unsear, 1993).

5.4. Exposição decorrente de acidentes radiológicos e nucleares

Todas as atividades humanas estão sujeitas a acidentes. A área nuclear não é uma exceção e acidentes graves têm ocorrido em todos os campos de aplicação de radioatividade e da energia nuclear, apesar de todas as precauções que se tomam para evitá-los.

Dois acidentes de grandes proporções ocorreram em instalações dedicadas à produção de armas nucleares, ambos em 1957. O primeiro foi em setembro, em Kysthym, nos montes Urais, na antiga União Soviética. Nesse local, ocorreu uma explosão de origem química em uma instalação de reprocessamento de elementos combustíveis irradiados para a separação de plutônio, material básico para produção de bombas nucleares. A explosão provocou uma falha no sistema de resfriamento de um depósito de rejeitos líquidos com altos índices de radioatividade. Houve uma liberação maciça de radioatividade para o meio ambiente, à qual foi exposta a população local. Na área mais atingida, foram evacuadas 10.000 pessoas, enquanto que outras 260.000 permaneceram em áreas onde os níveis de contaminação eram menores. A dose coletiva para essa liberação de radioatividade, calculada para um período de exposição de 30 anos, resultou em 2.500 Sv homem. Mas num segmento da população de 1.150 pessoas que demoraram mais tempo para serem evacuadas, a dose efetiva individual foi de 500 mSv, em média.

O segundo grande acidente em instalações nucleares com fins bélicos ocorreu em outubro de 1957, nas instalações de Windscale, em Sellafield, Reino Unido. A causa do acidente foi o incêndio do grafite usado como moderador de nêutrons em um reator nuclear refrigerado a ar e usado na fabricação de plutônio. Os principais radionuclídeos liberados no ambiente foram xenônio, iodo, cério e polônio. A via de exposição mais crítica para o homem foi por meio do leite. A dose efetiva coletiva para toda a Europa foi de 2.000 Sv homem e as doses individuais mais elevadas ocorreram na tireóide de pessoas que moravam próximo do local do acidente, com valores próximos a 100 mGy.

São bem conhecidos também os acidentes ocorridos em centrais nucleoeletricas; Three Mile Island, nos EUA, e Chernobyl, na antiga União Soviética. O primeiro, aconteceu em 28 de março de 1979 e, apesar de ter tido grande destaque na imprensa internacional, teve consequências ambientais mínimas. Ele ocorreu por uma combinação de falhas mecânicas e de erros dos operadores do reator, causando perda de água de refrigeração, deixando o núcleo parcial-

mente descoberto. Isso provocou sua fusão parcial, liberando grande quantidade de produtos de fissão, que em sua grande maioria ficaram retidos dentro do edifício do reator, escapando apenas uma pequena fração para o ambiente exterior. A dose efetiva coletiva decorrente do acidente foi de 40 Sv homem e a maior dose individual foi inferior a 1 mSv.

O acidente de Chernobyl, instalação nuclear localizada a 80 Km ao norte da cidade de Kiev, ocorreu no dia 26 de abril de 1986, quando o reator da unidade 4 explodiu. O acidente ocorreu quando os operadores realizavam uma experiência para verificar quanta energia poderia ser retirada do gerador quando ocorresse um desligamento das instalações e a usina ficasse sem operar. Para poder atingir as condições operacionais desejadas, foi desligado o sistema de refrigeração de emergência e foram retiradas manualmente um número de barras de controle, superior ao permitido para operar o reator com segurança. Esse tipo de reator, refrigerado com água e moderado por grafite, apresenta um aumento de reatividade com o aumento da temperatura, ao contrário do que se observa nos reatores refrigerados e moderados com água, de uso comum no ocidente, nos quais, ao aumentar a temperatura do núcleo, diminui a reatividade do sistema, levando a uma queda na potência. No caso de Chernobyl, durante a experiência, houve aumento de temperatura na água de refrigeração por ter sido cortada manualmente a passagem do vapor pela turbina. Como o sistema de refrigeração de emergência estava desligado, esse aumento de temperatura não pode ser automaticamente compensado, como seria o usual. A potência do reator aumentou muito rapidamente, mas as barras de controle não foram capazes de neutralizar a excursão de potência e o vapor formado nos condutos do núcleo acabou provocando a explosão do reator, incendiando as instalações. O teto do reator foi destruído e imensa quantidade de radioatividade foi liberada para o meio ambiente. O acidente provocou a morte de 31 pessoas, todos eles operadores do reator ou bombeiros que trabalharam na extinção do incêndio. Outras 500 pessoas foram hospitalizadas. A população residente numa distância de até 30 Km do reator foi evacuada. A nuvem radioativa liberada se espalhou pelo norte da Europa e, posteriormente, em todo o hemisfério norte, contaminando o meio ambiente e os alimentos. A dose efetiva coletiva decorrente deste acidente tem sido calculada em 600.000 Sv homem e as doses individuais, embora muito variáveis, foram da ordem de 0,5 Sv na população evacuada.

Fontes radioativas seladas, utilizadas em aplicações médicas e industriais, são eventualmente perdidas ou danificadas e acabam provocando danos à população em geral. Quatro graves acidentes desta natureza ocorreram desde 1982.

No México, em 1983, uma fonte de ^{60}Co (meia-vida de 5 anos), para teleterapia, sem registro oficial, foi vendida a um ferro velho e processada junto com outros materiais ferrosos em um alto forno. Com o aço produzido foram fabricados diversos materiais, principalmente ferro para construção civil e bases para cadeiras e mesas. Grandes quantidades de ferro contaminado com radioatividade foram colocadas no mercado local e até exportadas para os EUA durante vários meses. Aproximadamente 1.000 pessoas foram expostas a níveis consideráveis de radiação, com doses efetivas de até 250 mSv. Oitenta pessoas receberam doses de até 3 Sv e sete atingiram entre 3 e 7 Sv. Não houve casos fatais entre as pessoas expostas.

Em Marrocos, no norte da África, morreram oito membros de uma mesma família, em 1984, após terem encontrado e guardado em sua residência uma fonte de ^{192}Ir destinada a ensaios radiográficos industriais. As doses efetivas recebidas foram entre 8 e 25 Sv.

Na cidade de Goiânia, em 1987, ocorreu um acidente, quando uma fonte de ^{137}Cs , com meia-vida de 30 anos, para uso médico (teleterapia), foi retirada de uma clínica abandonada, removida de sua blindagem e quebrada. O material radioativo foi espalhado no meio ambiente e, devido à sua elevada solubilidade aquosa (cloreto de cério), foi incorporado por diversas pessoas, por ingestão e por absorção dérmica. Extensas áreas da cidade foram contaminadas. A dose efetiva individual foi de até 5 Sv. Cinquenta e quatro pessoas foram hospitalizadas e quatro delas morreram.

Na China, na província de Shanxi, em 1992, uma fonte de ^{60}Co foi extraviada e recolhida por uma pessoa, que, desconhecendo sua natureza e risco, levou-a para casa. Três pessoas morreram em consequência deste acidente.

5.5. Exposição ocupacional

As exposições ocupacionais à radiação ionizante acontecem em um amplo espectro de aplicações, onde, em geral, existe o monitoramento individual das doses recebidas. Por esse motivo, as doses médias decorrentes deste tipo de exposição são bem documentadas. Existe uma grande variação nas doses recebidas em função do tipo de atividade realizada. Nesse tipo de exposição, as doses são em sua grande maioria decorrentes de fontes de radiação externas ao organismo. As doses decorrentes da incorporação de materiais radioativos, por contaminação dos trabalhadores, são desprezíveis em virtude do controle estrito que existe para evitá-las, mas, mesmo assim, acidentes podem ocorrer. Na Tabela 5 são apresentados os resultados de um levantamento realizado em

nível mundial entre 1985 e 1989, para trabalhadores expostos ocupacionalmente à radiação.

Tabela 5. Exposições médias anuais em trabalhadores monitorados, no período de 1985 a 1989.

Categoria ocupacional	Dose anual efetiva coletiva (Sv homem)	Dose média efetiva anual por trabalhador (mSv)
	Ciclo do combustível nuclear	
Mineração	1.200	4,4
Beneficiamento	120	6,3
Enriquecimento	0,4	0,08
Fabricação do combustível	22	0,8
Operação de reatores	1.100	2,5
Reprocessamento	36	3,0
Pesquisa	100	0,8
Total (arredondado)	2.500	2,9
	Outras ocupações	
Aplicações industriais	510	0,9
Atividades de defesa	250	0,7
Aplicações médicas	1.000	0,5
Total (arredondado)	1.800	0,6
	Todas as categorias	
Total geral (arredondado)	4.300	1,1

Fonte: Unsclear, 1993.

6. EFEITOS TÓXICOS NOS SERES HUMANOS

A radiação ionizante representa um risco à saúde independentemente da dose recebida. Mesmo em doses bem reduzidas, ela pode dar início a uma sequência de modificações, no plano celular, que pode levar ao desenvolvimento de câncer ou induzir alterações genéticas. Em doses elevadas, pode matar células, danificar tecidos e até provocar a morte do indivíduo em curto espaço de tempo.

O tempo transcorrido entre a exposição e o aparecimento das lesões é muito variável. Em doses elevadas, aparecem em questão de horas a dias. O câncer demora anos ou até décadas para se manifestar e as alterações genéticas só aparecem nas gerações futuras.

Denominam-se efeitos somáticos da radiação aqueles que afetam apenas o indivíduo irradiado e cessam com a morte dele, diferentes dos efeitos genéticos, que não se manifestam no indivíduo irradiado, mas só em seus descendentes. Outra maneira de classificar os efeitos das radiações é em efeitos estocásticos e determinísticos. No primeiro caso, a probabilidade da ocorrência do efeito é proporcional à dose recebida (câncer, mutações etc.). No segundo caso, a intensidade do efeito é proporcional à dose recebida (síndrome aguda da radiação).

É relativamente fácil identificar os efeitos imediatos decorrentes da exposição elevada às radiações ionizantes, mas estabelecer uma correlação causa-efeito para a indução de câncer ou para os efeitos genéticos é muito difícil para baixas doses, pois estes efeitos não são específicos da radiação e podem ser provocados por muitos outros fatores.

Os efeitos agudos da exposição às radiações ionizantes só se manifestam em doses superiores à denominada dose limiar (Figura 3).

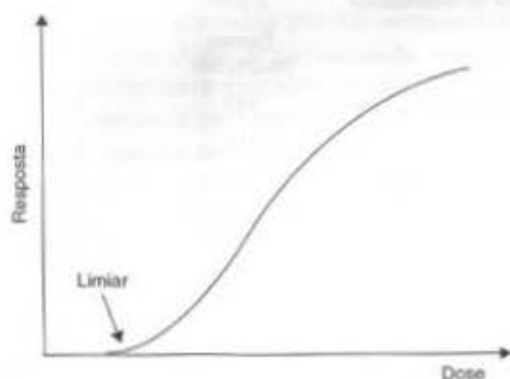


Figura 3. Curva dose-resposta para efeitos agudos da radiação ionizante.

O efeito decorrente de uma determinada dose dependerá não apenas do valor da dose, mas também de como esta é recebida, se de uma só vez ou fracionada em doses sucessivas. Isto é devido ao fato da maior parte dos órgãos e tecidos ser capaz de reparar danos produzidos pela radiação, portanto, o organismo tolera melhor uma mesma dose fracionada do que uma única dose.

Doses da ordem de 100 Gy afetam de tal forma o sistema nervoso central que o indivíduo exposto a essas doses morre em algumas horas ou, no máximo, em poucos dias. Com doses entre 10 e 50 Gy, o indivíduo morre geralmente em uma ou duas semanas, em decorrência de lesões gastrintestinais. Caso ele consiga vencer essa etapa, acaba morrendo em um ou

dois meses devido às alterações produzidas na medula óssea. O sistema imunológico é severamente afetado e a vítima morre geralmente em consequência de infecções. Uma dose de 3 a 5 Gy provocará a morte em 50% das pessoas expostas (DL_{50}). Os órgãos hematopoiéticos são os mais sensíveis à radiação. Doses tão baixas quanto 0,5 a 1 Gy produzem alterações na composição sanguínea. Por sorte, esses tecidos apresentam uma boa capacidade de regeneração, existindo boa chance de recuperação do indivíduo.

Esta correlação dose-efeito é válida para aquelas irradiações que atingem o organismo todo (irradiação de corpo inteiro). Quando apenas uma parte do corpo é atingida, ainda resta no organismo medula óssea inalterada, que pode ser suficiente para cobrir as funções da parte afetada. Portanto, a primeira medida para o tratamento de indivíduos irradiados é o transplante de medula.

Os órgãos genitais e o cristalino dos olhos são também muito sensíveis à radiação ionizante. Doses de apenas 0,1 Gy podem causar esterilidade temporária e valores superiores a 2 Gy, esterilidade definitiva. O efeito da irradiação do cristalino é a indução de cataratas.

As crianças são especialmente sensíveis à radiação. Doses relativamente pequenas em cartilagens podem retardar ou até interromper o desenvolvimento ósseo e provocar malformações. O cérebro de crianças pode ser afetado em casos de aplicação de radioterapia, produzindo mudanças no caráter, perda de memória e, no caso de crianças muito novas, demência e retardamento mental.

Embrões humanos entre 8 e 15 semanas de vida são especialmente sensíveis. Sua exposição à radiação, mesmo de raios X, pode provocar sérios atrasos mentais.

Os efeitos estocásticos, como o câncer e as alterações genéticas, se caracterizam por não apresentarem limiar em suas curvas dose-resposta.

Nos efeitos genéticos, o dano biológico da radiação é decorrente de alterações no DNA dos núcleos das células genéticas. O dano se expressa no número de mutações nos genes dos cromossomos. Existem mecanismos de reparação destes danos, especialmente quando apenas uma das duas cadeias helicoidais do DNA é afetada. Entretanto, esses mecanismos de reparo não são infalíveis e os erros produzidos podem ser transmitidos às gerações futuras.

Existe evidência experimental de que a incidência de mutações no DNA pode ser reduzida quando o organismo é condicionado por uma irradiação prévia, que estimularia os mecanismos celulares de reparo de danos, como demonstrado na irradiação de linfócitos humanos e de certas células de ratos (Figura 4).

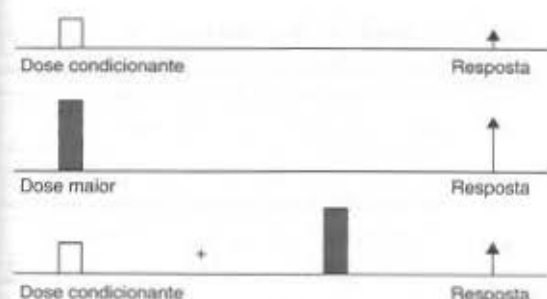


Figura 4. Representação esquemática da redução do número de mutações em DNA por pré-condicionamento. (Fonte: Gonzáles, 1994).

As mutações no DNA são consequência da interação da radiação com as células que o contêm, e para baixas doses de radiação, há probabilidade das células sofrerem danos provocados por dois eventos independentes com radiação ionizante. Assim, a curva dose-efeito para alterações genéticas deverá ser linear, proporcional à dose e sem limiar. Para doses mais elevadas, a evidência epidemiológica mostra que a resposta é quadrática e a curva dose-resposta deverá ser do tipo linear-quadrática (Figura 6).

Um importante efeito estocástico das radiações ionizantes nos seres humanos é a carcinogênese. O desenvolvimento de um câncer pode ser dividido em três etapas sucessivas: indução, promoção e progressão. A radiação ionizante é considerada um indutor de câncer e não um promotor. Para baixas doses de radiação, a probabilidade de induzir câncer é proporcional à dose.

Apesar de não ser possível determinar clinicamente se um determinado tumor foi causado por exposição à radiação ionizante, existe ampla evidência epidemiológica em populações expostas às doses de radiação relativamente elevadas, para permitir identificar e quantificar a incidência de câncer induzido por radiação.

Desde a indução inicial até a manifestação clínica do câncer, transcorre um tempo relativamente longo, denominado período de latência. Esse tempo é função do tipo de câncer, sendo em média, de 8 anos para leucemia e de 20 a 30 anos para outros tipos de câncer (Figura 5).

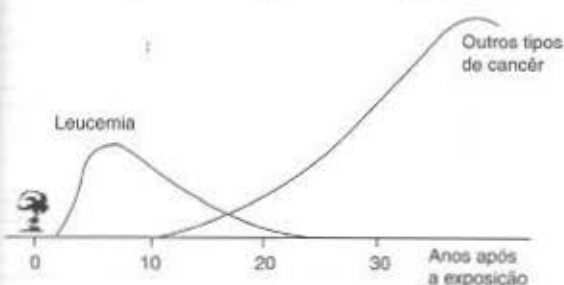


Figura 5. Período de latência para câncer induzido por radiação (Fonte: UNEP, 1985).

A maior parte das informações existentes sobre câncer e radiação é proveniente do estudo epidemiológico realizado com os sobreviventes das explosões nucleares de Hiroshima e Nagasaki. Foi demonstrado, neste estudo, que existe uma correlação positiva entre a dose da radiação recebida e o incremento de casos de câncer e do número de mortes por essa causa, para câncer de pulmão, estômago, cólon, fígado, mama, ovário e bexiga e para algumas formas de leucemia, mas não para linfoma ou mieloma múltiplo. Dos 86.300 indivíduos incluídos no estudo, 9.600 morreram de tumores no período 1950-1987, mas apenas 300 destas mortes podem ser atribuídas à exposição a radiação. Os dados epidemiológicos para a incidência de leucemia na mesma população indicam que apenas 75 de um total de 230 mortes por essa causa podem ser associadas com radiação.

Estudos epidemiológicos realizados para tentar verificar os efeitos da exposição a baixos níveis de radiação, entre trabalhadores expostos ocupacionalmente, não tem apresentado resultados conclusivos. Outros estudos semelhantes realizados com populações que moram em zonas com elevados níveis de radiação natural não mostraram diferenças significativas com as populações de outras localidades.

Na falta de dados experimentais para baixas doses de radiação, as estimativas de risco para carcinogênese são obtidas por meio de modelos matemáticos a partir dos dados existentes para altas doses.

Considera-se que um modelo linear-quadrático reproduz melhor a curva real dose-resposta, com o termo linear prevalecendo a baixas doses e o quadrático para doses mais altas (Figura 6).

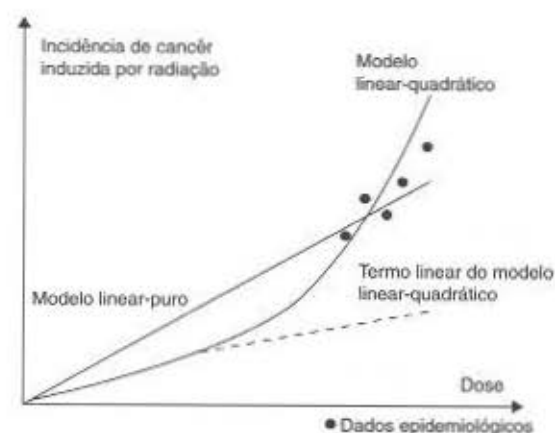


Figura 6. Modelo linear-quadrático que representa a curva dose-resposta para a indução de câncer por radiação. (Fonte: IAEA, 1994).

A equação que reproduz esta relação é do tipo:

$$I(D) = (\alpha_0 + \alpha_1 D + \alpha_2 D^2) S(D)$$

onde: $I(D)$ = incidência total de câncer

D = dose

α_0 = incidência espontânea de câncer

α_1 e α_2 = coeficientes para os termos linear e quadrático da fase de indução

$S(D)$ = probabilidade de sobrevivência das células alteradas.

O termo $S(D)$ é o responsável pela saturação e eventual diminuição da resposta a níveis mais elevados de radiação, como é mostrado na Figura 7.

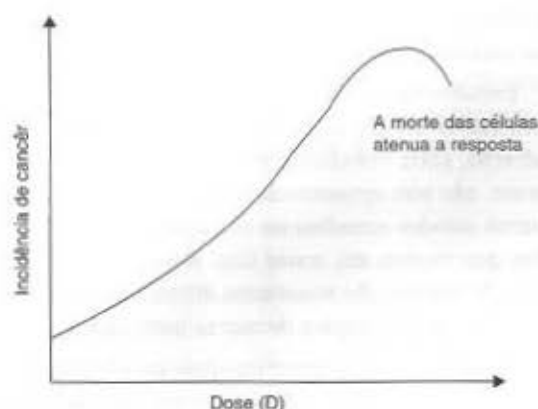


Figura 7. Efeito de um valor elevado de $S(D)$ na curva dose-resposta para câncer induzido por radiação. (Fonte: Unscear, 1986).

Em seu relatório de 1993, o UNSCEAR revisou todos os valores previamente publicados para as estimativas de incidência de diferentes tipos de câncer com a dose. Os valores atualmente aceitos são transcritos a seguir.

- a) Probabilidade de aparecimento de câncer fatal induzido por radiação
 - 5% por 1.000 mSv na população toda.
 - 4% por 1.000 mSv em uma população de trabalhadores.

Para exposição crônica a baixas doses de radiação (1 mSv por ano):

- Probabilidade de excesso de tumores malignos é de 10^{-4} por ano.
- Probabilidade de aparecimento de câncer atribuível à radiação em algum momento da vida é de 0,5%.

Deve-se ressaltar aqui para fins comparativos, que a probabilidade de aparecimento de câncer por outras causas na população (câncer espontâneo) é de 20%.

b) Risco de efeitos hereditários

- Probabilidade de efeitos hereditários induzidos por radiação, para todas as gerações: 1,2% por cada 1.000 mSv.
- Probabilidade de efeitos hereditários induzidos por radiação, para as duas primeiras gerações: 0,3% por cada 1.000 mSv.

c) Risco de efeitos adversos em fetos irradiados no útero, no período entre 8 e 15 semanas após a concepção

- Redução de 30 pontos no QI por cada 1.000 mSv.
- Dose requerida para deslocar um valor de QI que estaria na faixa normal, para valores correspondentes a retardamento mental: 1.000 mSv ou mais.
- Dose requerida para deslocar um valor baixo de QI a faixas que correspondem a retardamento mental severo; algumas centenas de mSv.

Para compreender melhor o que esses níveis representam, deve ser lembrado que a dose produzida pela radiação ionizante proveniente de fontes naturais, é de 2,4 μ Sv por ano, em média, o que corresponde a 0,17 mSv acumulados ao longo de 70 anos de vida.

A dose efetiva limite recomendada pelo ICRP (*International Commission on Radiation Protection*) em 1990, para os trabalhadores ocupacionalmente expostos às radiações ionizantes é de 20 mSv por ano para corpo inteiro, como média em qualquer período de 5 anos, não podendo ultrapassar 50 mSv em um ano. Para a população em geral, esse valor é de 1 mSv por ano (entende-se que esse valor é adicional à dose recebida de fontes naturais e de exposição médica).

O Unscear conclui em seu relatório de 1993, que as radiações ionizantes devem ser consideradas um carcinógeno fraco e que sua potencialidade para induzir efeitos hereditários é muito pequena.

7. BIBLIOGRAFIA

- GOFMAN, J.W. *Radiation and Human Health*. San Francisco: Sierra Club Books, 1981. 908p.
- GONZALEZ, A.J. Global Levels of Radiation Exposure: Latest International Findings. *IAEA Bulletin*, Vienna, v.35, n.4, p.49-51, 1993.
- GONZALEZ, A. J. Biological Effects of Low Doses of Ionizing Radiation: A Fuller Picture. *IAEA Bulletin*, Vienna, v.36, n.4, p.37-45, 1994.
- HARLEY, N.H. Toxic Effects of Radiation and Radioactive Materials. In Mary O. Amdur, John Doull, Curtis D. Klaassen Ed.: *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons*. 4.ed. cap. 21, New York: MacMillan, 1991. p.723-752.

- ICRP. 1977 *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, International Commission on Radiological Protection, Publ. n.26, Oxford: Pergamon Press, 1977. 53p.
- ICRP. 1990 *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, International Commission on Radiological Protection, Publ. n.60, Oxford: Pergamon Press, 1991. 201p.
- KIEFER, J. *Biological radiation effects*, Berlin:Springer Verlag, 1990. 44p.
- KONDO, S. *Health effects of low level radiation*. Osaka: Kinki University Press, 1993. 213p.
- NCRP. *Limitation of Exposure to Ionizing Radiation*, National Council on Radiation Protection and Measurements, Report N. 116, Bethesda, NCRP, 1993. 88p.
- SENDERS, C.L.; KATHREN, R.L. *Ionizing radiation: tumorigenic and tumoricidal effects*. New York: Springer Verlag, 1983. 335p.
- UNEP - United Nations Environmental Programme. *Radiation: Dose, Effects, Risks*, Nairobi, UNEP, 1985. 63p.
- UNSCEAR - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, *Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation*, New York, United Nations, 1986. 366p.
- UNSCEAR - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, *Sources and Effects of Ionizing Radiation*, New York, United Nations, 1993. 922p.

2.5.

Qualidade do Ar nos Ambientes Internos

Maria Helena Roquetti Humaytá e Nilda A. G. G. de Fernicola

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Qualidade do ar nos ambientes internos – edifícios de escritórios
3. Qualidade do ar nos ambientes internos – casas e residências
4. Síndrome de edifícios doentes
5. Efeitos na saúde relacionados com o ar de ambientes internos
 - 5.1. Efeitos imediatos
 - 5.2. Efeitos a longo prazo
6. Agentes específicos
 - 6.1. Radônio
 - 6.2. Fumaça de tabaco como contaminante de ambientes internos
 - 6.3. Agentes biológicos contaminantes de ambientes internos
7. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

Os poluentes do ar de ambientes internos são considerados como os principais agentes que representam risco para a saúde e o bem-estar de milhões de pessoas no mundo. Foi demonstrado que uma pessoa residente em uma área urbana passa entre 58 a 78% de seu tempo em um ambiente fechado, e que as pessoas mais susceptíveis, como idosos, crianças e enfermos, são as que mais tempo estão nessas condições. Assim, para a maioria das pessoas, o risco à saúde relacionado com a qualidade do ar de ambientes internos é muito mais alto que aquele dos ambientes externos.

Evidências científicas indicam que o ar de ambientes internos pode estar mais contaminado que o ar externo, principalmente nas grandes cidades e nas regiões que apresentam alto nível de industrialização, sendo as residências, escritórios, restaurantes, bares, clubes, hospitais, escolas e transporte público, entre outras, as áreas mais afetadas.

A preocupação pelos efeitos potenciais da qualidade do ar de ambientes internos à saúde teve início a partir de 1973, devido a crise energética, quando os esforços para a conservação da energia concentraram-se na redução da entrada do ar externo aos espaços internos, com a finalidade de diminuir os custos de calefação e refrigeração nos edifícios. Ainda que nem todos os problemas relacionados com a qualidade do ar interior sejam consequência de medidas de economia de energia, é evidente que, conforme foi se generalizando esse princípio, aumentaram as queixas sobre a qualidade do ar interno e surgiram os problemas de saúde.

A construção de edifícios cada vez mais herméticos e com redução da ventilação externa, além do uso de produtos e materiais para isolar termicamente os edifícios, multiplicaram e diversificaram o número de produtos químicos e sintéticos utilizados e gradualmente perdeu-se o controle individual do ambiente, tornando-o cada vez mais contaminado. Embora exista uma tendência para o uso de tipos similares de construção no mundo, especialmente para edifícios de escritório, os problemas de poluição do ar de ambientes internos são diferentes nos países desenvolvidos quando comparados com os menos desenvolvidos. Os principais problemas nos países mais desenvolvidos estão relacionados com baixa ventilação e uso de produtos e materiais que emitem vários compostos, enquanto que os habitantes de muitos países em desenvolvimento estão sujeitos aos problemas gerados por atividades humanas, particularmente pelos processos de combustão.

A qualidade do ar no ambiente interno de um edifício depende de uma série de variáveis, como a qualidade do ar externo, o desenho do sistema de ventilação e de ar-condicionado, as condições em que se opera e se mantém este sistema, a divisão do edifício em compartimentos, as fontes internas de contamina-

ção e a sua magnitude. Em resumo, pode-se afirmar que os problemas mais frequentes são consequência de uma ventilação inadequada, da contaminação gerada no interior e daquela oriunda do exterior.

A contaminação do ar de ambientes internos tem diferentes origens: nos próprios ocupantes, nos materiais inadequados ou com defeitos técnicos utilizados na construção do edifício; no trabalho realizado no interior; no uso excessivo ou inadequado de produtos como praguicidas, desinfetantes e produtos de limpeza; nos gases de combustão originados do tabaco e das cozinhas; e nos contaminantes procedentes de zonas mal ventiladas que se difundem para as áreas vizinhas, afetando a qualidade destas. Com relação à contaminação biológica, sua origem deve-se fundamentalmente a presença de água estagnada, de materiais impregnados com água e à manutenção incorreta de umidificadores e torres de refrigeração.

A má qualidade do ar de ambientes internos também é atribuída a muitos outros fatores, além dos contaminantes químicos e biológicos. Alguns são físicos, como o calor, o ruído e a iluminação; outros são psicossociais, como a organização do trabalho, as relações laborais, o ritmo e a carga de trabalho.

2. QUALIDADE DO AR NOS AMBIENTES INTERNOS - EDIFÍCIOS DE ESCRITÓRIOS

O termo "ar interno" se aplica a ambientes fechados, não industriais, como: edifícios de escritórios, edifícios públicos, colégios, hospitais, teatros, restaurantes e moradias particulares.

Milhares de pessoas trabalham em edifícios com aquecimento mecânico e sistemas de ventilação e ar-condicionado desenhados para fornecer ar em níveis adequados de umidade e temperatura. Um sistema corretamente desenhado, instalado, mantido e operado é essencial para fornecer um ambiente interno saudável. Em geral, as características da qualidade do ar nesses edifícios estão relacionadas com fatores físicos, como temperatura e umidade; fatores mecânicos como ventilação e filtração inadequadas; e fatores químicos como os materiais da construção, fumaça do tabaco e produtos de limpeza.

As causas de uma ventilação inadequada podem ser: entrada insuficiente de ar fresco devido a um alto nível de recirculação de ar ou a um baixo volume de entrada; colocação e orientação incorretas dos pontos de entrada do ar externo no edifício; distribuição deficiente e, em consequência, uma mistura incompleta do ar que ingressa com o ar do edifício, o que pode originar estratificação, zonas não ventiladas, diferenças de pressão não previstas que originam correntes de ar e mudanças contínuas nas características termohigromé-

tricas. Outra causa é a filtração incorreta do ar pela falta de manutenção ou por um desenho inadequado do sistema de filtração, sendo esta uma deficiência particularmente grave quando o ar externo é de má qualidade ou quando o nível de recirculação é elevado.

A contaminação de ambientes internos oriunda do ar externo, pode ser por três fontes principais: a combustão em fontes estacionárias como centrais energéticas, a combustão em fontes móveis como os veículos e os processos industriais. Os cinco contaminantes mais importantes emitidos por essas fontes são: monóxido de carbono, óxidos de enxofre, óxidos de nitrogênio, compostos orgânicos voláteis (COV), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) e o material particulado. A combustão interna dos veículos é a principal fonte de monóxido de carbono e hidrocarbonetos e uma fonte importante de óxidos de nitrogênio, enquanto que a combustão em fontes estacionárias é a principal origem dos óxidos de enxofre. Os processos industriais e as fontes estacionárias de combustão geram mais da metade das partículas emitidas ao ar pela atividade humana, e os processos industriais podem ser fonte de compostos orgânicos voláteis. Entretanto, a composição do ar externo varia de um lugar a outro em função da presença e natureza das fontes de contaminação circundantes e da direção predominante do vento.

Entre os poluentes do ar de ambientes internos encontram-se, além dos poluentes vindos do exterior, metais, amianto e outras fibras, formaldeído, ozônio, praguicidas e compostos orgânicos em geral, radônio, poeira doméstica e aerossóis biológicos. A esses poluentes se adiciona uma ampla variedade de microorganismos, fungos, bactérias, vírus e protozoários.

Os mais importantes materiais, fontes de contaminação do ar nos ambientes internos, são os painéis de madeira aglomerada que contêm resina à base de uréia-formaldeído, e os isolantes de parede com uréia-formaldeído. O formaldeído pode ser emitido por esses produtos elevando os níveis do composto nos edifícios, e isto esteve associado a numerosos casos de má qualidade do ar nos países desenvolvidos. Atualmente em alguns países, devido as regulamentações e à demanda dos consumidores, a produção da resina uréia-formaldeído é feita em uma relação mais baixa (próxima a 1:1) reduzindo, assim, a emissão de formol.

Os materiais de construção e as mobílias liberam muitos outros compostos orgânicos voláteis, que despertaram o interesse durante as décadas de 1980 e 1990. Em um estudo com 42 materiais de construção foram identificadas 62 substâncias químicas diferentes. Os compostos orgânicos voláteis (COV) eram principalmente hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, seus derivados oxidados e terpenos.

A diversidade e o número de produtos de consumo e de uso doméstico variam constantemente,

e suas emissões dependem de como são utilizados. Entre os produtos que podem influir nos níveis dos compostos orgânicos voláteis no interior do edifício encontram-se os aerossóis, os artigos de higiene pessoal, os solventes, os adesivos e as tintas.

Outros compostos orgânicos voláteis estão associados a outras fontes. O clorofórmio, que pode estar presente na água potável, é introduzido no ar de ambientes internos principalmente pelo uso ou aquecimento da água. As copiadoras de processo líquido liberam isodecanos no ar. Os inseticidas, usados para combater baratas, cupins, pulgas, moscas, formigas e ácaros, podem conter diazinon, paradiclorobenzeno, pentaclorofenol, clordano, malation e naftaleno. Também são fontes de contaminação as pessoas que ocupam os escritórios (dióxido de carbono e odores), os materiais de escritório (COV e ozônio), os fungos (COV, amoníaco, dióxido de carbono), a terra contaminada (metano e COV), os depuradores elétricos de ar e os geradores de íons negativos (ozônio).

3. QUALIDADE DO AR NOS AMBIENTES INTERNOS - CASAS E RESIDÊNCIAS

Existem muitas fontes de poluição do ar em qualquer casa. Estas incluem fontes de combustão, tais como óleo, gás, querosene, carvão, madeira e a fumaça da combustão do tabaco; materiais de construção e mobílias deterioradas, isolantes contendo asbesto, carpete úmido ou molhado; armários ou mobílias feitos com madeira prensada; produtos para limpeza e manutenção, higiene pessoal ou "hobby"; sistema de aquecimento central e equipamentos de umidificação; e radônio, praguicidas e outros agentes poluentes provenientes do ar externo.

A incineração de biomassa e do carvão são as maiores fontes domésticas de energia nos países em desenvolvimento. Mais da metade da população do mundo usa combustíveis sólidos como lenha, esterco de animais, resíduos agrícolas (grãos e gramas) e carvão para cozinhar e aquecer ambientes, frequentemente em espaços pouco ventilados.

A queima doméstica destes combustíveis é um processo que produz muitos poluentes, alguns dos quais podem causar câncer. Os problemas são mais graves nas regiões onde as pessoas passam a maior parte do tempo no interior da casa, pois a combinação de combustíveis sólidos, fogões e aquecedores ineficientes e pouca ventilação causam complexa mistura de poluentes prejudiciais à saúde.

Outras fontes de emissão de produtos de combustão são os aquecedores a querosene ou a gás, usados em locais sem ventilação, as lareiras, os fogões a lenha e as estufas a gás. Os principais poluentes liberados são: monóxido de carbono, dióxido de nitrogênio,

nio e material particulado, além dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Os aquecedores a querosene geram também aerossóis ácidos. Poluentes gasosos e material particulado também são emitidos por chaminés e seus canos de ventilação instalados de forma inadequada, ou sem manutenção.

Estudos mostram que a fumaça resultante da queima de madeira é fonte de muitos poluentes, como material particulado, monóxido de carbono, benzo(a)pireno, formaldeído e benzeno. A queima do carvão de uso doméstico, em algumas regiões da China e Índia, produz altas concentrações de fluoreto e de arsênio.

A poluição do ar de ambientes internos por combustíveis sólidos é responsável por milhões de mortes no mundo por pneumonia, doença respiratória crônica e câncer de pulmão. Em 2002, o uso de biomassa para cozinhar foi responsável por, aproximadamente, 800.000 mortes entre crianças e mais de 500.000 mortes entre mulheres. Estima-se que nos países em desenvolvimento com alta mortalidade, a fumaça em ambientes internos seja responsável por 3,7% de todas as doenças.

Muitos estudos epidemiológicos sobre o uso doméstico de biomassa, e em muitos casos incluem o uso de carvão, mostram que a exposição causa infecções do trato respiratório inferior em crianças, bronquite crônica e enfisema em mulheres que utilizaram por muitos anos os combustíveis sólidos para cozinhar. O uso doméstico de biomassa também tem sido associado com tuberculose, catarata, baixo peso em recém-nato de mães que foram expostas à fumaça durante a gravidez, e outros efeitos à saúde, entretanto, a evidência ainda não é considerada definitiva para essas doenças.

Quase toda a população rural e os grupos mais pobres das zonas urbanas da China utilizam combustíveis tradicionais, biomassa e carvão, para cozinhar e aquecer o ambiente. Estudos epidemiológicos, realizados por uso de meta-análise global, estimam que a poluição nos ambientes internos produzida pelo uso do combustível sólido é responsável por 420.000 mortes prematuras anuais, mais que as 300.000 atribuídas a poluição do ar urbano externo, no país. Na Índia, onde 80% das famílias usam combustíveis sólidos, há estimativas que ao redor de 500.000 crianças morrem anualmente pela poluição do ar no ambiente interno, especialmente por infecções respiratórias agudas. Nos países da América Latina, onde 25% das famílias utilizam esse tipo de combustível, estima-se que 30.000 pessoas morrem a cada ano por infecções respiratórias atribuídas a poluição do ar interno. A redução de 20% na poluição do ar no ambiente interno poderia diminuir a mortalidade por infecção respiratória aguda em pelo menos 4 a 8% em algumas populações.

O uso da biomassa como combustível é muito mais difundido que o carvão, mas os efeitos adversos à saúde são pouco estudados. Pesquisas realizadas no Japão e no México mostram um aumento no risco de câncer de pulmão em mulheres não fumantes expostas à fumaça de madeira ou palha. Estes estudos sugerem que a exposição à fumaça resultante da combustão de madeira está associada com um aumento no risco de câncer de pulmão, entretanto, os resultados da duração e intensidade da exposição são difíceis de interpretar.

Em 2006 a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC), com base em estudos com animais e seres humanos, concluiu que as emissões resultantes da combustão de carvão em ambientes internos são carcinogênicas para os seres humanos, e que as emissões da queima doméstica de biomassa (principalmente madeira) são prováveis carcinógenos humanos.

A IARC também avaliou o potencial carcinogênico das formas de preparo de alimentos – *stir-frying*, *deep-frying* e *pan-frying* – que envolve o uso de óleo em alta temperatura, como praticado no mundo todo e em particular nos pratos de origem oriental. Com base em dados limitados obtidos em estudos com seres humanos e evidências conclusivas com animais de experimentação, a IARC concluiu que as emissões das frituras com óleo em alta temperatura são provavelmente carcinogênicas para humanos. Esta classificação foi suportada por dados experimentais da mutagenicidade das emissões do óleo ao redor de 230 °C e, a forma de fritura ou o tipo de óleo usado parece não ter grande influência nos resultados dos estudos epidemiológicos.

4. SÍNDROME DE EDIFÍCIOS DOENTES

Quando mais de 20% dos ocupantes de um edifício se queixam da qualidade do ar ou apresentam sintomas definidos, pode-se afirmar que existe o efeito conhecido como “síndrome do edifício doente”. Os casos de síndrome do edifício doente podem ser acompanhados das seguintes características: as pessoas afetadas apresentam sintomas indeterminados, similares aos do resfriado comum ou às doenças respiratórias; os edifícios são eficientes na economia de energia e têm um desenho e uma construção modernos ou foram remodelados recentemente com materiais novos, e os ocupantes não podem controlar a temperatura, a umidade nem a iluminação do seu local de trabalho.

A distribuição percentual das fontes mais frequentes da poluição do ar de ambientes internos é: ventilação insuficiente devido a falta de manutenção, distribuição deficiente e entrada insuficiente de ar fresco (50 a 52%); poluição gerada no interior do edifício, como a produzida pelas máquinas de escritório, a fumaça do tabaco e os produtos de limpeza (17 a 19%);

poluição procedente do exterior do edifício devido a uma disposição inadequada das entradas de ar e dos respiradouros (11%); contaminação microbiológica da água estagnada nas tubulações do sistema de ventilação, umidificadores e torres de refrigeração (5%), formaldeído e outros compostos emitidos pelos materiais de construção e decoração (3 a 4%).

5. EFEITOS NA SAÚDE RELACIONADOS COM O AR DE AMBIENTES INTERNOS

A maioria dos poluentes do ar de ambientes internos afeta diretamente o sistema respiratório e cardiovascular. O efeito direto sobre o sistema respiratório varia com a intensidade, duração da exposição e estado de saúde da população exposta. Para alguns grupos de pessoas o risco à saúde pode ser mais alto, como no caso de jovens, idosos, pessoas que sofrem de doenças respiratórias, e pessoas que realizam atividades físicas.

De modo geral, os efeitos na saúde relacionados com os poluentes de ambientes internos podem ser classificados em duas categorias: aqueles que se manifestam imediatamente após a exposição e aqueles que só aparecem depois de muitos anos.

5.1. Efeitos imediatos

Os efeitos imediatos que aparecem após a exposição ou exposições repetidas incluem: irritação dos olhos, nariz e garganta, dor de cabeça, vertigem e fadiga. Estes efeitos são geralmente de curta duração e respondem ao tratamento. Às vezes, o tratamento ou a solução é a eliminação da fonte de exposição, caso ela possa ser identificada. Os sintomas de algumas doenças incluem asma e febre.

No caso do uso de biomassa como combustível, o mecanismo preciso de como a exposição causa as doenças ainda não está claro, mas sabe-se que partículas pequenas e vários poluentes contidos na fumaça podem causar inflamação das vias aéreas e pulmões e prejudicar a resposta imunológica.

A probabilidade de um indivíduo apresentar reações imediatas aos poluentes do ar de ambientes internos depende de vários fatores, sendo que a idade e as condições clínicas preexistentes são muito importantes. Em outros casos, a susceptibilidade individual a um determinado poluente faz com que a pessoa reaja imediatamente, e esta condição varia de pessoa a pessoa. Outra situação é a sensibilização da pessoa após exposição repetida a um agente biológico, pelo fato de que parece que algumas pessoas podem ser sensibilizadas também a agentes químicos.

Alguns efeitos imediatos são similares aos que apresentam o resfriado ou outra infecção viral, sendo difícil de determinar se os sintomas são resultado da exposição aos poluentes do ar de ambientes internos.

5.2. Efeitos a longo prazo

Alguns efeitos na saúde podem aparecer após vários anos da exposição ou após longos e repetidos períodos de exposição. Entre esses efeitos são incluídos enfisema e outras doenças respiratórias, doenças cardíacas e câncer.

Embora os poluentes comuns encontrados no ambiente interno possam ser responsáveis por muitos efeitos nocivos, existe grande incerteza com relação às concentrações ou períodos de exposição necessários para produzir efeitos específicos na saúde. Entretanto, as pessoas reagem de forma diferente à exposição aos poluentes de ambientes internos. A Tabela 1 apresenta um resumo de algumas fontes e poluentes do ar no ambiente interno.

Tabela 1. Principais fontes e poluentes do ar no ambiente interno.

Fontes	Poluentes
Sistema de ar condicionado	Partículas respiráveis, fumaça de tabaco ambiental, agentes biológicos*.
Ar externo	Partículas respiráveis, CO, ozônio, chumbo, agentes biológicos.
Materiais de construção	Partículas respiráveis, radônio, asbesto, COV, praguicidas, formaldeído.
Máquinas copiadoras	COV, ozônio, estireno.
Terra ou solo (gases e partículas)	Partículas respiráveis, radônio, COV, praguicidas, HAP, chumbo, agentes biológicos*.
Móveis	COV, formaldeído, terpenos.
Aquecedores e querosene	Partículas respiráveis, COV, CO, NO ₂ , SO ₂ , HAP.
Fogões a gás	COV, CO, NO ₂ .
Aquecedores a gás	Partículas respiráveis, COV, HAP, CO, NO ₂ .
Carpets	Partículas respiráveis, COV, praguicidas, formaldeído.
Isolantes	Partículas respiráveis, asbesto, formaldeído.
Materiais úmidos	Agentes biológicos*.
Fumaça de tabaco	Partículas respiráveis, fumaça de tabaco ambiental, COV, HAP, CO, estireno, nicotina, acroleína.
Emissão veicular	Partículas respiráveis, COV, formaldeído, HAP, CO, NO ₂ , chumbo.
Lareiras	Partículas respiráveis, COV, praguicidas, HAP, CO.
Produtos de limpeza	Amônia, COV, praguicidas, limoneno.
Outras fontes domésticas	Praguicidas, metais contidos na poeira doméstica, pólen, escama da pele de animais domésticos, bactérias, fungos, cloro, solventes.

COV, compostos orgânicos voláteis; HAP, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; CO, monóxido de carbono; NO₂, dióxido de nitrogênio; SO₂, dióxido de enxofre.

*Agentes biológicos: fungos, esporos, ácaros. (Fonte: Adaptado de Naugle & Plerson, 1991).

6. AGENTES ESPECÍFICOS

A seguir serão considerados os poluentes mais comuns dos ambientes internos, seus efeitos na saúde e a maneira de reduzir suas concentrações.

6.1. Radônio

O radônio é um gás inerte formado a partir do decaimento da atividade nuclear do urânio. Está presente em diversos ambientes naturais, como cavernas e minas subterrâneas, e em edifícios fechados com pouca ventilação, como centros de convenções e centros comerciais, devido à presença do urânio nos materiais de construção.

A exposição ao radônio, para a maior parte da população, ocorre principalmente no interior dos edifícios através da entrada do gás pelas fissuras no concreto das paredes, drenagens dos pisos e dos ralos das casas. Outras fontes importantes – embora sua influência relativa seja muito menor – são o ar externo, a água e o gás natural. A média das concentrações de radônio depende, basicamente, das características geológicas do terreno, dos materiais de construção utilizados e das características de ventilação do edifício.

A exposição a altas concentrações de radônio pode produzir um aumento na incidência de enfisema, fibrose pulmonar e câncer. Entretanto, é difícil medir a magnitude do impacto dessa exposição porque seu risco combina-se com o do consumo de tabaco. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, quase todos os cânceres de pulmão causados pelo gás radônio parecem ocorrer em 25% da população adulta fumante.

A principal forma de prevenir as exposições ao radônio é evitar a construção de prédios em áreas que, por sua natureza, emitem grande quantidade de radônio ao ar. Nos casos em que isto não seja possível, os solos e as paredes devem ser isolados de forma apropriada e não devem ser utilizados materiais de construção que contenham elementos radioativos. Os ambientes internos, especialmente os sótãos, deverão ter ventilação suficiente.

6.2. Fumaça de tabaco como contaminante de ambientes internos

A fumaça ambiental do tabaco, também denominada fumaça de segunda mão, é gerada durante a combustão dos produtos do tabaco (cigarro, cigarri-lha, charuto e cachimbo) e o indivíduo não fumante que está exposto a essa fumaça é denominado fumante passivo.

A fumaça de segunda mão é composta pela fumaça exalada pelo fumante, pela fumaça que sai da ponta

ardente entre uma e outra baforada, por contaminantes liberados no ar durante a tragada e contaminantes que se difundem através do papel e da ponteira do cigarro, entre as tragadas. A composição química da fumaça, embora influenciada pelo padrão de fumar do indivíduo que está produzindo a fumaça, é determinada principalmente pelo tipo de tabaco e do produto que se está fumando; no caso de cigarros a presença ou não de filtros, além de outros fatores como ventilação, porosidade do papel e tipos de aditivos. Na complexa combinação de cerca de 4.000 substâncias químicas presentes na fumaça, estão irritantes e tóxicos sistêmicos como amônia, óxidos de nitrogênio, dióxido de enxofre, aldeídos, monóxido de carbono e nicotina, além de mais de 40 compostos carcinogênicos e mutagênicos como níquel, 4-aminobifenila, 2-naftilamina, benzeno, HAP e *N*-nitrosaminas.

A exposição de adultos não fumantes à fumaça ambiental de tabaco tem efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular e é causa de insuficiência cardíaca e câncer de pulmão. Segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA), essa fumaça é responsável por aproximadamente 3.000 mortes anuais por câncer de pulmão em indivíduos não fumantes. As pessoas que não fumam, mas que estão expostas a fumaça do tabaco em suas casas ou nos locais de trabalho, têm um risco de 25 a 30% maior de desenvolver doenças cardíacas e de 20 a 30% maior de desenvolver câncer pulmonar.

O fumo causa bronquite e pneumonia, agravamento da asma e infecções do ouvido médio nas crianças que são fumantes passivas. A vulnerabilidade das crianças à fumaça ambiental do tabaco é causa de particular preocupação. Os pulmões da criança são menores e o seu sistema imunológico é menos desenvolvido – fato que as torna mais sujeitas a contrair infecções respiratórias e otite; além disso, como a frequência respiratória é maior que no adulto, as crianças inalam um volume maior de substâncias químicas por unidade de peso do que aconteceria com um adulto no mesmo período de tempo, tornando-as assim, mais susceptíveis aos efeitos da fumaça.

A exposição de mulheres não fumantes durante a gravidez reduz o peso médio dos bebês ao nascer e aumenta consideravelmente o risco da síndrome de morte súbita do lactente, também conhecida como morte no berço. Os recém-nascidos com baixo peso podem enfrentar um risco maior de apresentar problemas de saúde e dificuldades de aprendizagem.

Os estudos mostram que os compostos ou misturas presentes no tabaco causam câncer em seres humanos e que não existe um nível de exposição à fumaça de tabaco ambiental que não represente um risco. A USEPA e a IARC classificam a fumaça de tabaco ambiental como “carcinógeno humano”.

Eliminar o ato de fumar em locais fechados protege os indivíduos não fumantes, porém separar os fumantes dos não fumantes, limpar o ar e ventilar os ambientes não são medidas suficientes para eliminar a exposição dos não fumantes. O Convênio Marco para o Controle do Tabaco (CMCT) da Organização Mundial da Saúde, em vigor desde 2005, tem por objetivo diminuir o consumo do tabaco e salvar milhões de vidas que são perdidas atualmente pelo tabagismo. As disposições do convênio se fundamentam em medidas eficazes para reduzir o consumo do tabaco e os países deverão:

- proibir toda a propaganda sobre o tabaco no prazo de cinco anos a partir da entrada em vigor do convênio;
- exigir que em três anos sejam utilizados maços de cigarro com imagens de advertências sobre os riscos do tabagismo à saúde; as imagens e frases deverão cobrir pelo menos 30% da frente do maço de cigarros;
- proteger as pessoas da exposição ao fumo em todos os locais públicos fechados e nos locais de trabalho;
- considerar a opção de aumentar os preços e os impostos a estes produtos.

6.3. Agentes biológicos contaminantes de ambientes internos

Os contaminantes biológicos incluem bactérias, vírus, fungos, protozoários, pólenes, detritos de animais e fragmentos de insetos e ácaros e seus produtos de excreção. Existem muitas fontes desses contaminantes como, por exemplo, os pólenes originados pelas plantas, os vírus transmitidos pelas pessoas e animais, as bactérias que são carregadas pelas pessoas, animais e detritos do solo e plantas, e a saliva e a urina dos animais domésticos.

Os grãos de pólen contêm substâncias (alérgenos) que podem causar respostas alérgicas em pessoas susceptíveis, que se manifestam geralmente como "febre do feno" ou rinite. A alergia é associada principalmente ao ambiente externo; no ar de ambientes internos, as concentrações de pólenes podem ser menores que no ar externo devido ao fato de que os sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado têm uma filtração eficaz na entrada de ar externo.

Uma fonte de alérgenos que pode causar crises de rinite ou asma em pessoas susceptíveis são os detritos constituídos por partículas finas de pele, pelo, pena, saliva e urina secas. As principais fontes de detritos no ambiente interno são os gatos e os cachorros, mas também são fontes potenciais, hamsters, cobaias e pássaros mantidos em gaiolas.

Os ácaros são importante causa de alergia respiratória. Estão associados principalmente aos locais, nos quais existe muita roupa de cama, porém também estão presentes nos móveis estofados. Existem algumas provas que indicam que estes tipos de móveis podem constituir nichos de ácaros nos escritórios.

Alguns contaminantes biológicos causam reações alérgicas como rinite alérgica e determinados tipos de asma. Outros transmitem doenças infecciosas, tais como gripe, sarampo e catapora, sendo que certos mofo, liberam toxinas que causam doenças.

Os sinais e sintomas da exposição aos poluentes biológicos incluem espirros, olhos lacrimejantes, tosse, respiração ofegante, vertigens, letargia, febre e problemas digestivos.

Muitas reações alérgicas causadas por agentes biológicos ocorrem imediatamente após a exposição; outras reações alérgicas são o resultado de exposições anteriores que podem ter passado despercebidas para o indivíduo. Como resultado, as pessoas com reações alérgicas leves ou nenhuma reação podem, de forma repentina, sentirem-se muito sensíveis a um determinado alérgeno. A febre do umidificador foi associada com exposição às toxinas de microorganismos que podem crescer nos sistemas de ventilação de grandes edifícios.

Para reduzir a exposição a agentes biológicos contaminantes dos ambientes domésticos devem ser instalados e usados exaustores para renovar o ar de cozinhas e banheiros. Um outro benefício do uso de exaustores nas cozinhas e banheiros é a redução das concentrações de poluentes orgânicos que se vaporizam da água quente, usada para banho ou nas lavadoras de roupas e pratos. Outra medida é manter a umidade nestas áreas entre 30 e 50% para prevenir a condensação da água nos materiais de construção. Caso seja necessário o uso de umidificadores estes devem ser limpos com frequência e a água trocada diariamente. Para os desumidificadores e condicionadores de ar, as bandejas de evaporação devem ser limpas frequentemente. Outra medida é manter a casa limpa pelo fato de que a limpeza periódica pode reduzir, ainda que não eliminar, os agentes que causam alergias. As pessoas alérgicas não devem usar o aspirador de pó ou, então, devem se ausentar durante a limpeza do local, pois o aspirador de pó aumenta a concentração de ácaros e outros agentes biológicos no ar interno.

7. BIBLIOGRAFIA

- COMO o fumo passivo prejudica e mata não fumantes. Disponível em: <http://www.paho.org/Portuguese/HPP/HPM/TOH/wntd-factsheet2.doc>. Acesso em: 26 fev. 2007.
- EFFECTOS en la salud debido a la exposición al humo de segunda mano. Disponível em: http://www.epa.gov/smoke-free/healtheffects_sp.html. Acesso em: 2 fev. 2007.

- EFFECTOS sobre el humo de segunda mano. Disponível em: <http://www.lungusa.org>. Acesso em: 14 fev. 2007.
- EL humo de segunda mano. Disponível em:
- ENVIRONMENTAL tobacco smoke. Disponível em: http://www.euro.who.int/document/aicq/8_1ets.pdf. Acesso em: 15 fev. 2007.
- http://www.cancer.org/docroot/esp/content/esp_2_1x_el_humo_de_segundo_mano.asp. Acesso em: 26 fev. 2007.
- <http://www.fao.org/docrep/009/a0789e/a0789e09.htm>. Acesso em: 6 mar. 2007.
- <http://www.ops-oms.org/Portuguese/AD/SDE/RA/wntd-factsheet1.doc>. Acesso em: 26 fev. 2007.
- http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ahora12_abr05.htm. Acesso em: 26 fev. 2007.
- INDOOR air quality. Disponível em: <http://www.asopure.com/en/iaq/index.html>. Acesso em: 11 fev. 2007.
- INDOOR emissions from household coal combustion carcinogenic: women in low- or medium-resource countries most exposed. Disponível em: <http://www.iarc.fr/ENG/Press-Releases/pr172a.html>. Acesso em: 6 mar. 2007.
- INVESTMENT in cleaner household energy yields major health and economic benefits. New report calls attention to health threat from indoor air pollution. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr22/en/index.html>. Acesso em: 26 fev. 2007.
- KLAASSEN C.D.; WATKINS, J.B. *Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons*. Companion handbook. Fifth Edition. EUA, McGraw-Hill Companies, 1999, cap. 27, 816p.
- MANUEL, J. *A healthy home environment? Environmental Health Perspectives*. v.107, n.7, p.A353-A357, 1999.
- NAUGLE, D.F.; PLERSON, T.K. A framework for risk characterization of environmental pollutants. *J. Air Waste Manage Assoc.*, v.41, n.10, p.1298-1307, Oct. 1991.
- NUEVO tratado sobre el tabaco entra en vigor. Disponível em: http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ahora12_abr05.htm. Acesso em: 26 fev. 2007.
- OFICINA INTERNACIONAL DEL TRABAJO. *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2001, volumen II.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *La Salud y el Ambiente en el Desarrollo Sostenible*. Washington: OPS, Publicación Científica n. 572, 2000. 283 p.
- PERGUNTAS frequentes sobre o fumo passivo. Disponível em: <http://www.ops-oms.org/Portuguese/AD/SDE/RA/wntd-factsheet1.doc>. Acesso em: 26 fev. 2007.
- SMITH, K.R. Health impacts of household fuelwood use in developing countries. Disponível em:
- STRAIF, K. *et al.* Carcinogenicity of household solid fuel combustion and of high-temperature frying. *The Lancet Oncology*, v.7, Dec. p.977-978, Dec.2006. Disponível em: <http://ehs.sph.berkeley.edu/krsmith/publications/2006%20pubs/Lancet-Oncology3.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2007.
- TOBACCO smoke and involuntary smoking. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/volume83.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2007.
- TOBACCO smoke. In: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Evaluation of carcinogenic risks to humans* (IARC Monographs, 38). Lyon: IARC, 1986. 421p.
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *The Inside Story: A Guide to Indoor Air Quality*. Washington: EPA, Office of Air and Radiation, Sept. 1998. 32 p.
- WESCHLER, C.J.; SHIELDS, H.C. Potential reactions among indoor pollutants. *Atmospheric Environment*, v.31, n.21, p.3487-3495, 1997.
- WOLKOFF, P. *et al.* Short Notes: Photocopying blues. *Chemical Health & Safety*, May/June, 1995.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Air pollution*. Geneva: WHO, Fact Sheet n. 187, Sept. 2000. 5p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for Air Quality*. Geneva: WHO, 2000. 142p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Indoor air pollution*. Geneva: WHO, Fact Sheet n. 292, Jun. 2005. 3p.

Contaminantes da Água e do Solo

Maria de Fátima Pedrozo e Rúbia Kuno

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Fontes de exposição
 3. Transporte e distribuição de contaminantes
 - 3.1. Transporte e distribuição no meio aquoso
 - 3.2. Transporte na atmosfera
 - 3.3. Transporte no solo
 4. Processos de degradação dos contaminantes
 - 4.1. Degradação abiótica
 - 4.1.1. Degradação abiótica dos poluentes da atmosfera
 - 4.1.2. Degradação abiótica dos contaminantes de água e solo
 - 4.2. Degradação biótica
 5. Acumulação dos contaminantes pela biota
 6. Principais contaminantes
 - 6.1. Contaminantes da água de consumo
 - 6.1.1. Tri-halometanos
 - 6.1.2. Fluoretos
 - 6.1.3. Nitrato e nitrito
 - 6.2. Contaminantes de água e solo e o risco à saúde humana
 7. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

A presença de determinado toxicante no meio-ambiente não é condição *sine qua non* para a promoção e observação de um efeito nocivo. A expressão da toxicidade de uma substância química depende das características da exposição e de seu comportamento no meio e/ou no organismo, relacionados aos mecanismos de transporte e de interação com sítios ou órgãos-alvo. Além de suas propriedades físico-químicas, deve-se considerar a magnitude, duração e frequência da exposição, via de introdução e suscetibilidade dos sistemas biológicos – intra e interespecies, este último diretamente interligados aos processos toxicocinéticos e dinâmicos. Esses parâmetros, exceto a suscetibilidade individual, determinam a disponibilidade química¹ da substância (concentração disponível no ambiente para interagir com os sistemas biológicos) e devem ser considerados na avaliação do risco da exposição a determinado toxicante.

A disponibilidade química dos metais, por exemplo, depende de sua espécie e das características do meio, tais como o pH, do potencial de oxi-redução do compartimento ambiental, da presença de cátions competidores (p.ex., Ca^{+2} , Fe^{+2} , Mg^{+2}), e da concentração de ligantes orgânicos e inorgânicos aos quais o metal pode se complexar ou se adsorver. Quanto aos hidrocarbonetos do petróleo, as interações no meio ambiente são influenciadas pela quantidade e natureza da matéria orgânica, pelos constituintes inorgânicos com particular referência ao tamanho do poro e estrutura, pela população de microrganismos e pela concentração do poluente. A adsorção aos constituintes do solo, sedimento ou água favorece a persistência do componente nessa matriz. Quanto maior a disponibilidade maior o potencial tóxico ou bioacumulação da substância.

A bioacumulação é definida como a rede de absorção das substâncias pelos microrganismos, plantas ou animais a partir de seu entorno (água, ar, sedimento, solo e dieta). A extensão da bioacumulação é deter-

minada pela espécie do metal, ou lipossolubilidade do hidrocarboneto em associação às diferenças na absorção e velocidade de excreção entre plantas e animais. Estas diferenças, como mencionado acima, estão relacionadas aos processos toxicocinéticos e toxicodinâmicos.

Como o objetivo da avaliação ecotoxicológica é reconhecer, prever e analisar os efeitos de uma substância potencialmente tóxica presente no meio ambiente, faz-se necessário caracterizar esta exposição. A determinação da natureza e extensão do contato entre o agente de interesse (estressor²) e certa população requer a sua quantificação e sua distribuição nos diferentes compartimentos do meio ambiente, a caracterização das populações de elevado e baixo risco, das contribuições químicas e físicas das várias fontes de emissão, dos fatores intervenientes no transporte e distribuição desse agente no meio ambiente – bem como as vias de introdução no ser humano, a duração e a frequência dessa exposição. Por meio dessas inferências pode-se estabelecer ou prever as respostas de uma dada espécie ou do ecossistema à contaminação, como ilustrado na Figura 1, e a partir daí estabelecer os parâmetros regulatórios.

Alguns autores diferenciam poluentes de contaminantes. O termo poluente é utilizado quando a substância química causa um efeito nocivo sobre o meio ambiente, ou seja, encontra-se em concentrações acima das de referência (background) e disponível para interagir com o ecossistema; do contrário, trata-se de um contaminante. No entanto, uma dada substância pode, nas mesmas condições de exposição, ser tóxica para um organismo e não tóxica para outro. Deste modo, é um poluente para uma espécie e contaminante para outra. Em função da dificuldade em se estabelecer os efeitos nocivos para uma dada substância num determinado cenário do ecossistema, os dois termos, poluente e contaminante, serão utilizados como sinônimos.

2. FONTES DE EXPOSIÇÃO

Diferentes atividades antropogênicas podem liberar substâncias nocivas para o meio ambiente. Esta liberação pode ser não intencional, como no caso de acidentes e derramamentos, ou intencional ou deliberada (aplicação de biocidas, efluentes industriais sem tratamento).

¹ Disponibilidade química – Segundo RAND & PETROCELLI (1985) apud WHO (1998), entende-se por biodisponibilidade (*bioavailability*), a quantidade da substância presente no meio ambiente (água, sedimento, solo e alimentos) que pode ser absorvida pelos organismos vivos. Entretanto, em Toxicologia utiliza-se o termo disponibilidade para referir-se a quantidade da substância em condições de ser absorvida por qualquer organismo, dependendo das características da exposição. Neste tópico o termo *bioavailability* está sendo traduzido por disponibilidade.

² Estressor é qualquer entidade química, física ou biológica que possa induzir uma resposta adversa.

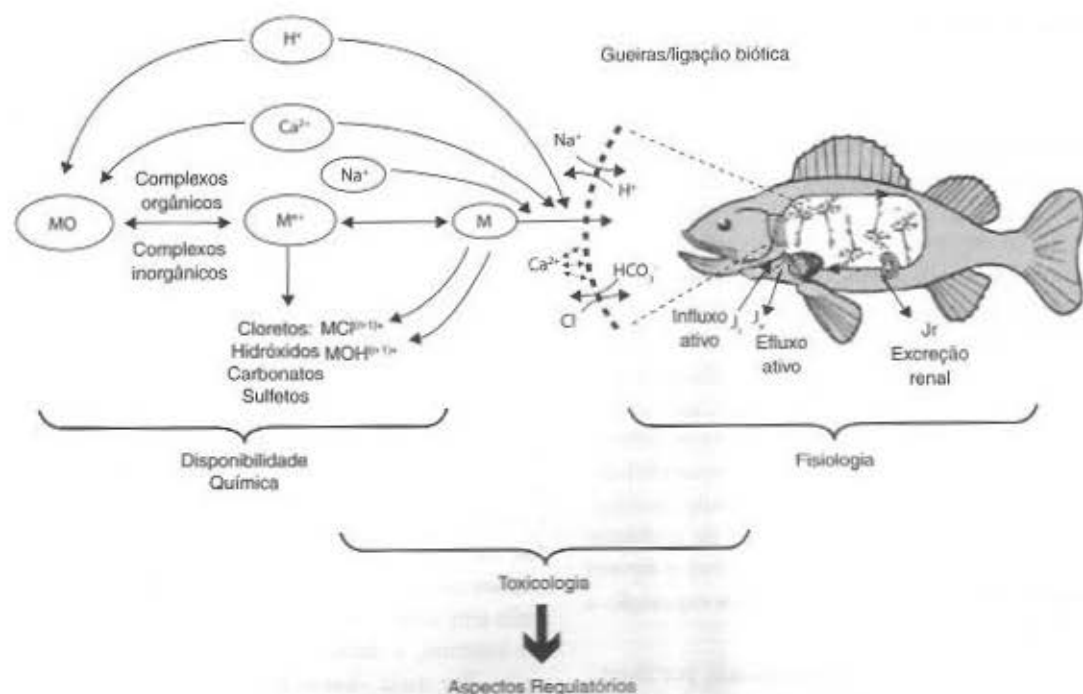


Figura 1. Representação esquemática da inter-relação entre a disponibilidade química, fisiologia e toxicologia e os aspectos regulatórios. (Fonte: PAQUIN *et al.*, 2002; modificado (MO = matéria orgânica; M = metal)).

Processos naturais – como a degradação de rochas, atividades vulcânicas, incêndios florestais não provocados pelo homem – também podem favorecer a liberação de contaminantes para o meio ambiente.

Uma vez liberados, estes contaminantes podem atingir as águas superficiais, o solo e a atmosfera.

Tanto os processos naturais como os antropogênicos, incluindo as atividades de mineração e fundição, liberam metais para o meio ambiente. O lançamento da rede de esgoto nas águas superficiais consiste na maior fonte de contaminação deste meio. No sistema de esgoto, são lançados tanto rejeitos domésticos como os de origem industrial. Portanto, urina, fezes, papel, sabão, detergentes – importantes constituintes do lixo doméstico – bem como metais e várias substâncias orgânicas (solventes, praguicidas, medicamentos, dentre outras) utilizadas nos processos industriais podem estar presentes.

Os efluentes industriais, agrícolas e de áreas de mineração podem ainda ser lançados diretamente nas águas superficiais. Ou ainda, contaminantes presentes na atmosfera podem, por deposição seca ou úmida, atingir os corpos d'água.

A liberação desses contaminantes neste meio é seguida de diluição, degradação ou evaporação, estes dois últimos condicionados às propriedades físico-químicas dessas substâncias.

O solo pode ser contaminado por lançamento direto de poluentes neste meio, intencional ou não in-

tencionalmente, deposição de materiais transportados por via aérea ou no alagamento de certas áreas por rios ou mar poluídos. Neste meio, os contaminantes podem ser lixiviados, atingindo as águas subterrâneas, serem degradados ou complexarem-se com constituintes do solo.

Quanto a atmosfera, os contaminantes aí chegam no estado gasoso ou como partículas ou gotículas. Quando no estado gasoso podem ser transportados por longas distâncias pela movimentação das massas de ar, ou formarem contaminantes secundários devido a sua reação com constituintes da atmosfera ou com outros contaminantes. Partículas e gotículas, por outro lado, percorrem distâncias menores antes de serem removidas e atingirem o solo ou as águas superficiais.

3. TRANSPORTE E DISTRIBUIÇÃO DE CONTAMINANTES

O transporte dos contaminantes entre os diferentes compartimentos do meio ambiente está condicionado a processos físicos abióticos, como a movimentação das massas de ar e água ou difusão, e a fatores bióticos. Por conveniência, o meio ambiente pode ser dividido em quatro compartimentos ou fases distintos, mas interligados: ar (atmosfera), água superficial (hidrosfera), superfície terrestre (principalmente solo ou litosfera) e organismos vivos (biosfera).

A movimentação dos contaminantes na água, solo e ar, e por interface entre diferentes compartimentos é determinada por processos relacionados às propriedades químicas dos compartimentos ambientais e dos contaminantes.

Com relação ao contaminante, os principais fatores envolvidos nesses processos são:

Polaridade e hidrossolubilidade. Em geral, quanto mais polar for a substância maior a sua capacidade de ser distribuída no ciclo hidrológico. São mais facilmente dessorvidas do solo e dificilmente se volatilizam das águas superficiais.

Dentre os sais inorgânicos, aqueles formados por metais alcalinos e alcalino-terrosos rapidamente liberam seus íons, enquanto os sais metálicos (como os de chumbo, mercúrio e alumínio) tendem a formar ligações covalentes ao invés de iônicas, apresentando, portanto, menor hidrossolubilidade.

Quanto aos compostos orgânicos, aqueles que apresentam átomos polarizáveis, como oxigênio e nitrogênio, são mais polares.

Coefficiente de partição. Líquidos não polares como o octanol, hexano e óleo combustível são imiscíveis com a água. Se um líquido não polar é misturado à água, formam-se duas. O coeficiente de partição octanol-água (K_{ow}) reflete a concentração da substância nas duas fases quando o equilíbrio é atingido, ou seja:

$$K_{ow} = \frac{\text{concentração da substância no octanol}}{\text{concentração da substância na água}}$$

O K_{ow} será maior quanto menor a polaridade da substância. Como o valor de K_{ow} pode ser grande (p.ex., o K_{ow} do DDE³ é de cerca de 100.000), é, por conveniência, expresso em forma logarítmica decimal (para o DDE o $\log K_{ow} = 5,0$).

Este valor é utilizado para prever a distribuição ambiental e a bioconcentração dos contaminantes. Valores de $\log K_{ow}$ entre 4 e 7 indicam grande bioconcentração da substância. Porém, valores acima de $\log K_{ow} 7,8$ indicam elevada adsorção do contaminante aos constituintes do compartimento, o que diminui a sua disponibilidade e conseqüente, bioconcentração em organismos vivos.

Pressão de vapor. Reflete a tendência do líquido ou sólido em se volatilizar e se eleva com o aumento da temperatura

Tamanho da partícula/molécula

Partição entre diferentes compartimentos do meio ambiente. A distribuição entre diferentes fases pode ser descrita por diferentes coeficientes de partição. A constante de Henry⁴, por exemplo, relata a distribuição de uma substância volátil entre o ar e a água.

Estabilidade da molécula. O tempo de residência de uma substância química no meio ambiente e, conseqüentemente, a distância que esta percorre a partir do ponto de emissão depende da estabilidade da molécula.

No meio ambiente, as substâncias químicas podem ser degradadas por processos químicos, como hidrólise e fotoxidação, e bioquímicos. A estabilidade da substância está relacionada a sua própria estrutura e a fatores ambientais como temperatura, nível de radiação solar, pH, concentração de matéria orgânica. Estes fatores determinam a velocidade de degradação da substância no ambiente.

Algumas moléculas recalcitrantes, ou seja, particularmente resistentes à degradação química e bioquímica, apresentam meia-vida longa na biota, solo, sedimentos e água, causando maior impacto ao ecossistema. Outras, por sua vez, ao sofrerem degradação resultam em produtos mais tóxicos que o precursor.

As propriedades do compartimento ambiental também interferem na mobilidade dos contaminantes e nos processos de degradação (atenuação natural) que esse possa sofrer. Deve-se considerar, portanto, o pH do meio, potencial de oxidação-redução, tipo e quantidade de compostos inorgânicos e orgânicos presentes no meio, tipo de solo e condição de umidade, temperatura, população de microrganismos, quantidade de oxigênio, velocidade e direção dos ventos, taxa de precipitação, intensidade luminosa, quantidade de radicais reativos e de radiação UV, entre outros.

Por exemplo, a distribuição e o transporte dos metais no ambiente dependem basicamente de sua espécie (valência e estado físico): metálica, inorgânica e orgânica. Dependendo da espécie, podem encontrar-se na forma solúvel, fixada aos minerais do solo, precipitada a outros componentes do meio, na biomassa e complexada com matéria orgânica, o que interfere na disponibilidade do metal e na sua bioconcentração.

O comportamento dos compostos orgânicos no ambiente depende de sua estrutura molecular, tamanho da molécula, forma e presença de grupos funcionais como hidroxila, carboxila ou amina que conferem polaridade à molécula. Moléculas polares sofrem reações químicas e bioquímicas mais prontamente de que as apolares.

⁴ A distribuição ou partição de um composto entre ar e água é dada pela constante da lei de Henry. Esta é definida por: $H = C_{ar}/C_{água}$, onde C_{ar} e $C_{água}$ são as concentrações do composto nas fases gasosas e hídrica, respectivamente.

³ DDE = diclorofenildicloretileno

Tabela 1. Propriedades físico-químicas de alguns contaminantes.

Substância	Solubilidade em água a 20-25 °C (mg/L)	Log K _{ow}	Pressão de vapor (Torr)
Cloreto de sódio	$2,6 \times 10^5$		
Cloreto de cálcio hexaidratado	$4,3 \times 10^5$		
Cloreto de mercúrio	$6,9 \times 10^{-4}$		$6,0 \times 10^{-3}$
Cloreto de chumbo	$6,4 \times 10^3$		
Malation	145	2,36	$1,0 \times 10^{-6}$
Carbaril	40		$5,0 \times 10^{-3}$
Cipermetrina	< 0,2		$3,9 \times 10^{-12}$
p, p'-DDT	$1,2 \times 10^{-3}$	6,96	$1,9 \times 10^{-7}$
Dieldrin	< 0,2		$1,8 \times 10^{-7}$
2,2',4,4',5,5' - HCB	$5,5 \times 10^{-3}$	6,57	$8,1 \times 10^{-7}$
2,3,7,8 - TCDD	$8,0 \times 10^{-6}$	6,53	$1,5 \times 10^{-9}$
Benzo(a)pireno	$4,0 \times 10^{-3}$	5,97	$5,5 \times 10^{-6}$
Cloreto de metilmercúrio			$8,5 \times 10^{-3}$

Fonte: WALKER *et al.*, 2001.

Os compostos orgânicos não-aromáticos como os alcanos são muito estáveis e não reativos. Os primeiros quatro membros desta série são gases, aqueles com número de carbonos entre 5 e 17, são líquidos nas CNTP e os demais são sólidos. Alcenos e alcinos, devido a dupla e tripla ligação, são mais reativos. Os hidrocarbonetos aromáticos são mais reativos do que os alcanos e susceptíveis a transformações químicas e bioquímicas.

Dentre os hidrocarbonetos presentes no meio ambiente, alguns compostos aromáticos, poliaromáticos e alicíclicos clorados – denominados poluentes orgânicos persistentes (POP) – apresentam maior relevância em função de suas características físico-químicas: alta lipossolubilidade e persistência. É a resistência a degradação biótica e abiótica que determina a permanência dessas substâncias – agrotóxicos, produtos e subprodutos industriais – por longos períodos no ambiente.

3.1 Transporte e distribuição no meio aquoso

Os contaminantes presentes nas águas superficiais podem se encontrar em solução ou em suspensão. O material em suspensão, por sua vez, pode se encontrar na forma de partícula ou de gotículas (como o óleo) e os contaminantes podem estar dissolvidos ou adsorvidos a estas gotículas ou partículas sólidas. Essas formas podem ser transportadas pela água por longas distâncias.

As distâncias percorridas pelos contaminantes dependem da estabilidade e estado físico do contaminante, e do fluxo do corpo d'água. Compostos mais

estáveis e em solução tendem a percorrer distâncias maiores dependendo do fluxo do rio ou da corrente marítima. Tanto as partículas como as gotículas podem se depositar no sedimento dependendo de sua densidade. Por exemplo, na contaminação de um aquífero com petróleo, o óleo mais leve atinge ou permanece na superfície e a fração mais pesada se sedimenta.

Nos oceanos, as várias correntes superficiais favorecem o transporte de contaminantes. A densidade da água do mar também é um fator relevante que pode ser modificada como resultado da diminuição da temperatura ou pelo aumento na concentração de sal. Quando a massa de água aumenta em densidade, a dissolução, dispersão e/ou sedimentação do contaminante é modificada.

O destino de substâncias no meio aquoso depende, também, de suas propriedades físico-químicas, especialmente lipossolubilidade, pressão de vapor e estabilidade química. Compostos menos estáveis são facilmente hidrolisáveis, representando menor risco para o ecossistema aquático, a não ser que o produto de hidrólise seja mais tóxico do que o precursor.

Os contaminantes podem ser removidos do meio aquoso por volatilização. O potencial intrínseco de volatilização é determinado pela constante de Henry da substância. A volatilização é altamente dependente das condições ambientais do corpo d'água específico, tais como profundidade da água, coeficientes de trocas gasosas relacionados à velocidade dos ventos e fluxo d'água e estratificação deste corpo d'água.

A polaridade é importante na distribuição e persistência dos contaminantes neste meio. Substâncias hidrofílicas tendem a se dissolver no meio e se distribuir

através da superfície da água. As lipofílicas associam-se ao material particulado, especialmente do sedimento.

Os fatores que afetam o comportamento dos metais no meio aquoso são: (1) propriedades físico-químicas do meio (força iônica, estado de oxi-redução, correntes de água, localização e atividade da biota); (2) tipo e concentração dos constituintes da coluna d'água; (3) tipo e densidade de sorventes sólidos e a cinética dessas reações associadas às influências da temperatura e atividade biológica.

Meios com elevada força iônica levam, em geral, a uma diminuição na interação entre a espécie metálica em solução e o grupo funcional da partícula sólida em suspensão na coluna d'água. O estado de oxidação do metal no meio aquoso determina a sua mobilidade, solubilidade, toxicidade e reatividade. Íons metálicos com número de oxidação elevado, como cromo hexavalente e arsênio pentavalente, tendem a existir como oxi-ânions em soluções com pH de moderado a elevado e formam ligações covalentes.

Devido a sua eletropositividade, esses íons têm grande afinidade por sítios eletronegativos presentes em ligantes biológicos, o que exacerba a toxicidade dessas espécies metálicas. As bactérias podem reduzir enzimaticamente esses metais, por exemplo Hg^{2+} a Hg^0 ou oxi-hidróxidos de ferro e manganês. A significativa proporção de metal reduzido no sedimento parece ser resultado de processos enzimáticos. A biota influencia também no estado de oxi-redução devido aos processos ligados a fotossíntese e decomposição. Em períodos de intensa atividade biológica, alterações significativas no estado de oxi-redução e pH podem ocorrer em áreas localizadas determinando uma modificação no ciclo biogeoquímico dos contaminantes metálicos ali presentes.

Nem todos os metais são igualmente reativos, tóxicos ou disponíveis para a biota. Além de minerais como os oxi-hidróxidos de ferro e manganês, os sistemas aquáticos naturais contêm uma variedade de sólidos que, geoquimicamente, funcionam como substratos para o transporte e captura desses metais, tais como os ácidos fúlvicos e húmicos. Geralmente, a extensão de adsorção dos metais às superfícies dos minerais, na presença de matéria orgânica, aumenta em pH mais baixo e diminui em pH mais elevado. Em água doce ou salgada com baixos teores de matéria orgânica, os metais podem existir como uma variedade de complexos orgânicos e inorgânicos. Por exemplo, o Cu^{++} (II) pode ser encontrado como carbonato ($CuCO_3$) e complexado a hidróxidos ($CuOH^+$). Na presença de matéria orgânica, complexos orgânicos de cobre se formam, ou o cobre pode se ligar a partículas em suspensão. Somente uma pequena fração livre dissolvida irá existir no meio

aquoso e estará diretamente relacionada com a toxicidade desse metal a vários organismos aquáticos.

As propriedades químicas da água interferem na disponibilidade dos metais e, conseqüentemente, em sua toxicidade. Estudos realizados com *Pimephales promelas* (carpa) demonstraram a interferência da dureza da água (concentração de cálcio), pH e partículas sólidas em suspensão na CL50, 96 h de cobre, como ilustra a Figura 2. A disponibilidade do metal diminui com a formação de complexos orgânicos, formação de carbonatos de cobre (águas duras) e de hidróxidos de cobre (pH elevado). Parece que a toxicidade do cobre está relacionada ao acúmulo de cobre em sítios fisiologicamente ativos presente nas guelras dos peixes.

Portanto, a disponibilidade de um determinado metal no meio é dependente da salinidade do meio, pH, estado de oxi-redução, presença de microrganismos e de compostos aos quais o metal pode se ligar (sulfetos, hidróxidos, carbonatos e tipo de matéria orgânica, como ácidos fúlvicos e húmicos), distribuição da matéria orgânica e proporção de argila e areia no solo. Grosseiramente pode-se afirmar que a ligação dos metais pesados aos constituintes do solo cresce no seguinte sentido: $Cd < Zn < Pb < Cu$. Este fato explica, por exemplo, porque o Cd é mais absorvido do que o chumbo pelos organismos terrestres. Solos com elevado teor de argila e de substâncias húmicas favorecem a complexação de metais. Os metais, cátions bivalentes, se ligam aos grupamentos carregados negativamente presentes no cristal sílica-alumínio da partícula de argila ou aos grupamentos hidroxilas e carboxilas presentes na estrutura aromática dos ácidos fúlvicos e húmicos.

A acidificação do solo e da água também interfere na disponibilidade de metais, porém, não de todos eles. Cádmio, chumbo e zinco tornam-se mais móveis em pH mais ácido, podendo ser lixiviados até às águas subterrâneas. Em pH ácido ocorre o enfraquecimento das ligações dos metais com as partículas de argila ou material orgânico. As formas divalentes de cádmio, chumbo e zinco são mais facilmente absorvidas pela biota. A acidificação favorece a formação destes íons. O mercúrio comporta-se de modo diferente no ambiente. Sua ligação à matéria orgânica é tão forte que não é influenciada pela acidificação do solo. Formas voláteis, como mercúrio elementar, quando na água e solo facilmente atingem a atmosfera.

No meio aquático, os contaminantes orgânicos hidrofóbicos e pouco solúveis tendem a se adsorver a fase particulada como ocorre com os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. A concentração do material particulado em suspensão ou coloidal na coluna d'água interfere na transferência desses hidrocarbonetos para a atmosfera.

Nos sedimentos de rios, lagos e mares, os contaminantes orgânicos adsorvidos às partículas têm suas mobilidade e disponibilidade reduzidas. A natureza da substância, força da ligação, temperatura do meio, pH e teor de oxigênio determinam a disponibilidade química da substância. O teor de oxigênio na água determina a natureza e velocidade das transformações químicas e bioquímicas; estes teores diferem nos sedimentos. No fundo dos oceanos, as condições são anaeróbicas, enquanto nos cursos d'água de fluxo intenso, os níveis de oxigênio são relativamente elevados.

Os poluentes orgânicos persistentes depositam-se no leito dos rios e mares. A baixa hidrossolubilidade desses compostos faz com que os sedimentos tomem-se reservatórios primários desses praguicidas, somente a fração livre estará disponível para ser absorvida pela biota.

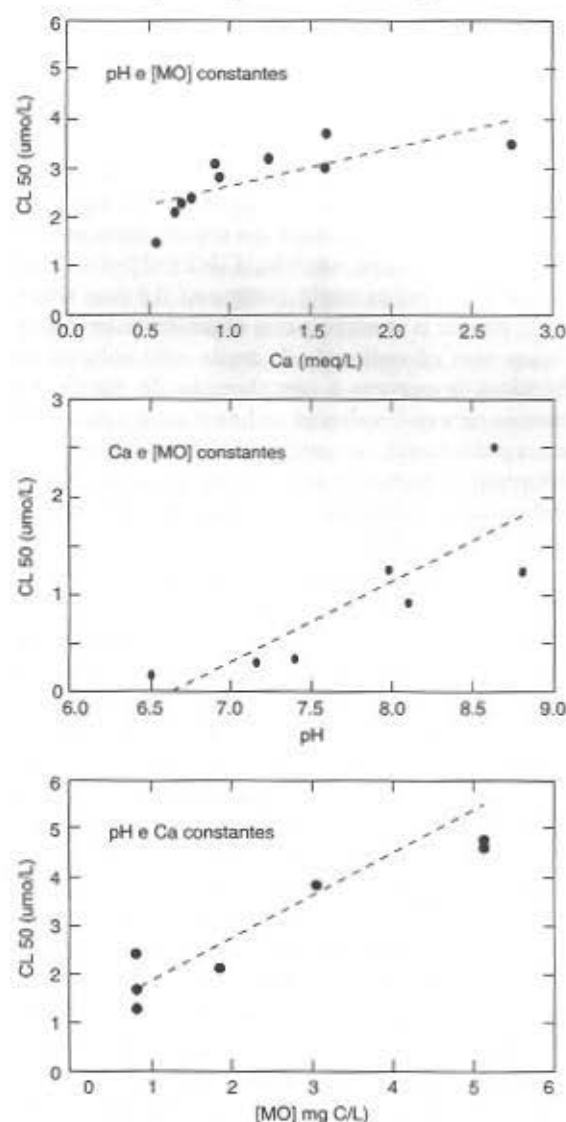


Figura 2. Efeito da alcalinidade, pH e teor de matéria orgânica na toxicidade do cobre em peixe (CL₅₀, 96h). Fonte: Paquin *et al.*, 2000.

3.2. Transporte na atmosfera

O transporte de poluentes na atmosfera ocorre mais rápido do que na hidrosfera devido a baixa viscosidade do ar. Os principais processos envolvidos são difusão e advecção, sendo a difusão dominante na interface entre o ar e os demais compartimentos. Para um mesmo contaminante, a velocidade de difusão no ar é 100 vezes maior do que na água.

O transporte de poluentes presentes na atmosfera depende do estado físico dos mesmos e da movimentação das massas de ar. O tempo de residência na atmosfera é determinado por escalas temporais e espaciais de dispersão do contaminante, como ilustra a Tabela 2. Os processos de remoção dos contaminantes da atmosfera compreendem a deposição seca, úmida ou através de reações químicas.

Os gases solúveis e as partículas presentes na atmosfera podem ser incorporados às gotículas de chuva e atingirem o solo ou as águas superficiais durante as precipitações ou nevascas. Podem, ainda, atingir o meio aquoso e o solo por deposição seca em locais distantes da fonte de emissão. Esta movimentação dos contaminantes entre os diferentes compartimentos do meio ambiente deve ser considerada na construção de modelos preditivos da distribuição ambiental.

Tabela 2. Correspondência entre as escalas temporal e espacial.

Transporte horizontal		Tempo	Transporte vertical
Local	0-10 Km	Minutos	Camada intermediária
	0-30 Km	Horas	
Mediano	> 1.000 Km	Dia	
Continental	> 3.000 Km	Muitos dias	Troposfera
Hemisférico		Mês	
Global		Ano	Estratosfera

Obs.: A troposfera é a camada da atmosfera abaixo de 15 km de altitude; a estratosfera é camada da atmosfera que se localiza a uma distância compreendida, aproximadamente, entre 15 e 50 km da superfície da Terra.

A velocidade de deposição seca depende, portanto, da partição do composto entre a fase de vapor e a particulada. Na fase sólida (aerossóis), o tamanho da partícula determina a taxa de deposição. Os compostos orgânicos com pressão de vapor superior a 10^{-4} Pa⁵ encontram-se preferentemente na fase gasosa.

⁵ Pa= pascal, unidade de pressão adotada pelo Sistema Internacional de medidas.

Aqueles com baixa pressão de vapor tendem a se ligar a aerodispersóides.

A remoção úmida é muito eficiente para material particulado. Novamente, o tamanho da partícula determina a eficiência do processo de deposição úmida para aerossóis. Para compostos gasosos, a solubilidade é o fator determinante.

3.3. Transporte no solo

O solo representa uma das mais complexas matrizes no ambiente devido à sua heterogeneidade. É uma rede integrada de partículas de diferentes tamanhos, matéria orgânica de diversos tipos e quantidades, com poros contendo água e ar, e biota. Os diversos tipos de solo apresentam grandes diferenças em relação ao tamanho das partículas e características ecofisiológicas; esses fatores determinam condições que variam de aeróbicas a anaeróbicas. Essa inter-relação é representada esquematicamente na Figura 3.

A porosidade do solo varia e, geralmente, os poros encontram-se preenchidos por gases ou fluidos. Os contaminantes que chegam à litosfera movimentam-se por difusão através destes fluidos ou por movimentação da água pelos espaços entre as partículas de solo. A velocidade de difusão dos contaminantes depende do peso molecular, da temperatura e pH do solo, do gradiente de concentração do contaminante, bem como, dos constituintes do solo (matéria orgânica, cátions e ânions), dentre outros fatores. Se o contaminante apresenta elevada pressão de vapor e baixa afinidade pelos constituintes do solo sofre rápida volatilização. A velocidade dos ventos e a umidade do solo podem afetar a volatilização. Se o contaminante for hidrossolúvel pode ser lixiviado facilmente, atingindo as águas subterrâneas ou aquíferos⁶, como ilustra a Figura 4.

As interações entre a estrutura química, propriedades do solo, e o modo de entrada no ambiente determinam se uma substância química específica é persistente e, por conseguinte se é potencialmente

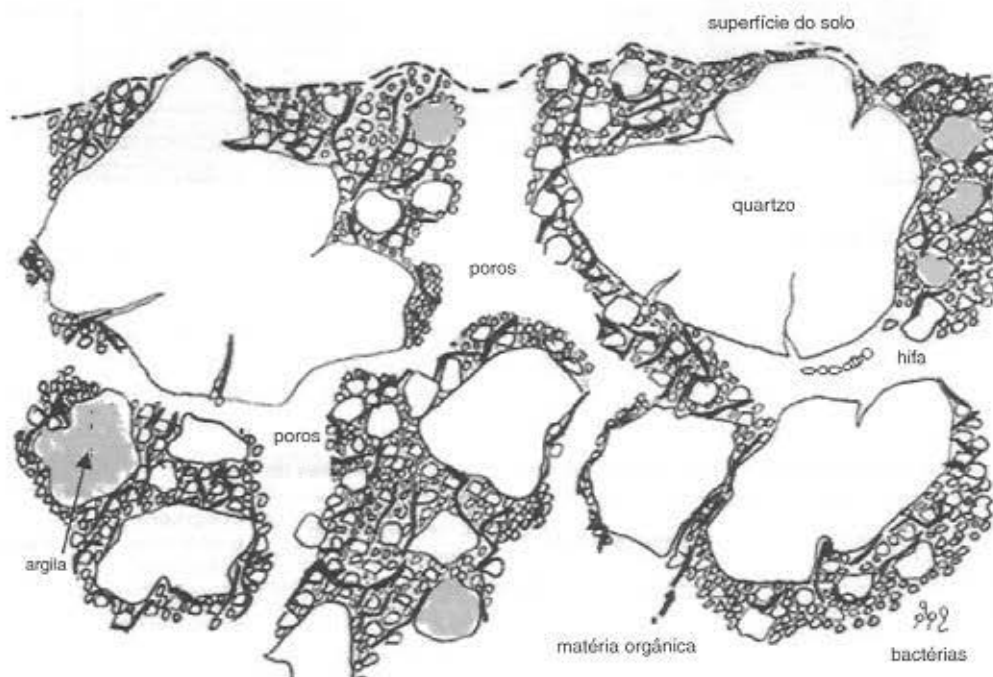


Figura 3. Associações microscópicas entre microrganismos, matéria orgânica e partículas minerais presentes no solo.

⁶ Entende-se por água subterrânea aquela confinada a espaços pequenos entre rochas e solo. Os locais onde a água subterrânea se acumula em grande quantidade são chamados de aquíferos. Os aquíferos são camadas de solo ou rocha que podem armazenar ou suprir água para poços e fontes. A maior parte das águas subterrâneas move-se lentamente – em geral, cerca de 30 cm por dia. Eventualmente, os aquíferos são repostos por fontes, rios, poços, águas de chuva, lagos, pântanos e oceanos como parte do ciclo hidrológico terrestre.

perigosa para o compartimento solo. Do mesmo modo, a interação com os constituintes do solo em combinação com fatores específicos do mesmo é que determina se um contaminante será incorporado ao material celular de plantas e animais, ou sofrerá processos de atenuação natural. De modo geral, dependendo das propriedades físico-químicas do contaminante e das características do solo, um conta-

minante pode sofrer volatilização, difusão, diluição, adsorção, biodegradação, estabilização química e bioquímica. Esses processos alterarão a sua mobilidade, toxicidade e persistência no solo como ilustrado nas Tabelas 3 e 4. A meia-vida mostrada na Tabela 4 deve ser vista com cautela, pois varia conforme as condições ambientais como potencial redox, temperatura e pH.

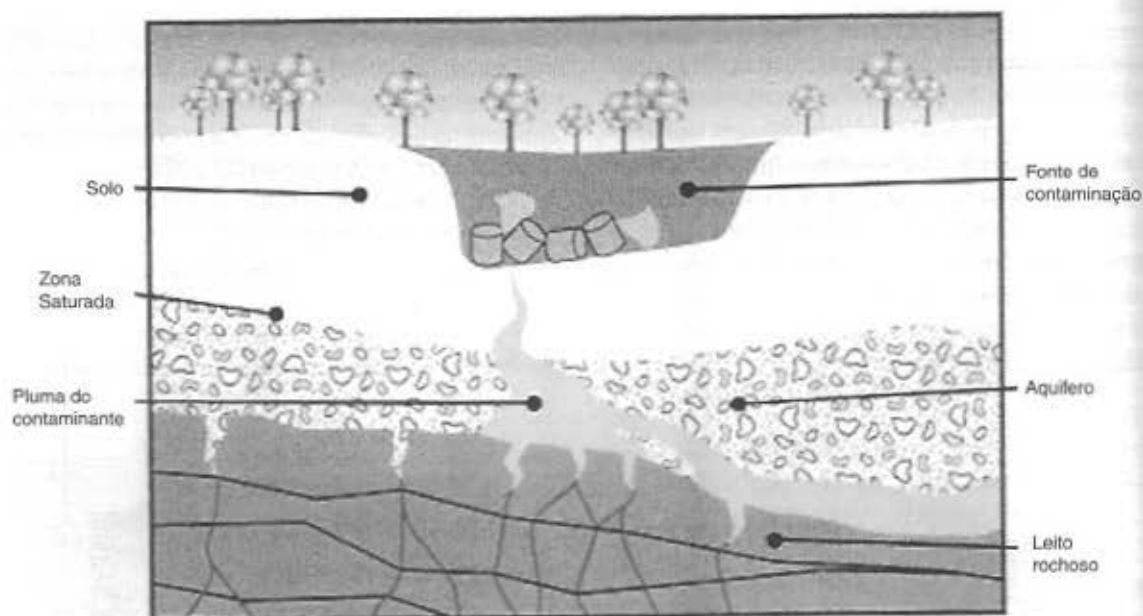


Figura 4. Lixiviação de contaminantes do solo. (Fonte : Usepa, 1998).

Tabela 3. Processos que afetam a persistência dos principais contaminantes de solo.

Processos	Metais pesados	Poluentes orgânicos persistentes	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Nutrientes
Adsorção	++	+++	+++	++
Difusão	+	+	+	++
Diluição	+	+	+	++
Volatilização	-	-	-	+
Transformação microbiana	+	+ a ++++	- a ++++	++++
Estabilização: degradação química	+1	+++	+++	+
Seqüestração pelas plantas	++	-	-	++++
Seqüestração pela biota do solo	++	++	++	++

++++ muito freqüente; +++freqüente; ++regular; + raramente; - não ocorre; 1 na presença de aceptor de elétrons (Mn, Fe etc).

Fonte: Doelman e Eijsackers, 2004

Tabela 4. Propriedades, meia-vida no solo, e descrição geral das características do comportamento ambiental dos poluentes orgânicos persistentes (POPs) prioritários identificados pela Comissão Econômica das Nações Unidas para a Europa.

POPs	Propriedades			Meia-vida (horas)	Comportamento ambiental no solo	persistência/humificação
	K_{ow}	K_{sw}	K_{oa}			
Aldrin	$\sim 10^{6.5}$	$\sim 10^{1.4}$	$\sim 10^{7.9}$	10.000-30.000	Persistente	+
Clordano	$\sim 10^{6.0}$	$\sim 10^{2.0}$	$\sim 10^{8.0}$	10.000-30.000	Persistente	+
Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	$\sim 10^{6.2}$	$\sim 10^{3.2}$	$\sim 10^{9.4}$	10.000-30.000	Persistente	+
Hexaclorobenzeno	$\sim 10^{5.5}$	$\sim 10^{1.3}$	$\sim 10^{6.8}$	>30.000	Persistente	+
Mirex	$\sim 10^{6.9}$	$\sim 10^{0.5}$	$\sim 10^{7.4}$	>30.000	Persistente	+
Bifenilas policloradas (PCBs)	$\sim 10^{6.5}$	$\sim 10^{2.3}$	$\sim 10^{8.8}$	>10.000	Persistente	+
Dioxinas policloradas	$\sim 10^{6.9}$	$\sim 10^{2.9}$	$\sim 10^{9.7}$	3.000-10.000	2,3,7,8-congêneres especialmente tóxicos Persistente	+
Furanos policlorados	$\sim 10^{6.1}$	$\sim 10^{3.2}$	$\sim 10^{9.3}$	10.000-30.000	2,3,7,8-congêneres especialmente tóxicos Persistente	+
Fenantreno	$\sim 10^{4.5}$	$\sim 10^{4.0}$	--	2,5-4.400	Mineralização	+
Fluorantreno	$\sim 10^{6.2}$	$\sim 10^{6.5}$	--	2,5-4.400	Persistente	+
Benzo(a)pireno	$\sim 10^{6.3}$	$\sim 10^{6.3}$	--	1.368-13.000	Persistente	+

K_{ow} = coeficiente de partição octanol-água

K_{sw} = coeficiente de partição ar-água

K_{oa} = coeficiente de partição octanol-ar

Fonte: modificado de Mackay *et al.*, 1999 apud Doelman & Eijssackers, 2004

Os metais, em geral, são encontrados nas camadas superficiais do solo (5 a 10 cm). O pH do solo e o potencial redox afetam o processo de adsorção, precipitação, complexação e óxido-redução de metais pesados e sua solubilidade. Dependendo do tipo de solo, pode-se concluir que a acidificação do meio aumenta a solubilidade e conseqüentemente a mobilidade de metais como Cd, Pb e Zn, dentre outros. O cromo devido aos valores extremos de sua especiação VI e III pode se comportar diferente. A especiação dos metais e sua adsorção à matéria orgânica modificam a disponibilidade química desses elementos. A adsorção de contaminantes orgânicos aos constituintes orgânicos do solo também diminui a mobilidade e a disponibilidade dessas substâncias.

O movimento dos metais do solo para águas profundas por lixiviação é muito lento na maioria das condições naturais, exceto para situações de elevada acidez. As condições que induzem o escoamento são a presença de metais no solo em concentrações que se aproximam ou excedam a capacidade de troca catiônica do solo, a presença de materiais que são capazes de formar quelatos solúveis com o metal, e,

como mencionado, o decréscimo no pH da solução de lixívia (p.ex., chuva ácida).

No ambiente, os metais podem ser transformados de uma espécie inorgânica para outra, ou de um tamanho de partícula para outro. Entretanto, como elementos, não estão, em geral, sujeitos à degradação. A transformação da espécie inorgânica para orgânica tem sido observada em sistemas aquáticos, particularmente nos sedimentos. A metilação é, segundo alguns autores, um processo independente da presença de bactérias. Não se sabe, por exemplo, se o chumbo tetrametilado formado é produzido abioticamente ou pela biota. Entretanto, é certo que as bactérias favorecem a redução das espécies metálicas.

Os poluentes orgânicos persistentes, devido às suas características químicas (baixa hidrossolubilidade, alta estabilidade), tanto no solo quanto nos corpos d'água, adsorvem-se fortemente às partículas. Quanto maior o teor de matéria orgânica presente no solo, maior é a adsorção e menor a lixiviação para as águas subterrâneas. Uma vez no solo, podem ser transportados para as águas superficiais através de escoamento superficial provocado pela enxurrada de água de chuva ou águas de irrigação.

4. PROCESSOS DE DEGRADAÇÃO DOS CONTAMINANTES

Como mencionado anteriormente, uma substância lançada no meio ambiente sofre alterações durante seu transporte e distribuição entre as várias fases do mesmo. A degradação é uma das propriedades intrínsecas à substância mais importantes na determinação do seu potencial de dano ao meio ambiente. Substâncias não degradáveis persistirão no meio, podendo, conseqüentemente, causar efeitos adversos crônicos sobre a biota.

A velocidade de degradação está relacionada não só à substância e sua estrutura molecular, bem como às condições do compartimento onde foi lançada, isto é, potencial redox, pH, presença de microrganismos, concentração de substratos e constituintes normais do referido compartimento.

Segundo a OECD (2002), a degradação consiste na decomposição de moléculas orgânicas a moléculas menores e, eventualmente, dióxido de carbono, água e sais. Para compostos inorgânicos e metais, o conceito utilizado tem significado limitado ou não se aplica. Essas substâncias, no entanto, podem se transformar através de processos que normalmente ocorrem no meio ambiente, os quais podem elevar ou diminuir a disponibilidade de espécies tóxicas.

A degradação pode ser abiótica ou biótica.

4.1 Degradação abiótica

A degradação abiótica compreende as transformações químicas e fotoquímicas. Geralmente, as transformações abióticas resultam em novos compostos orgânicos, mas não levam à mineralização.

As transformações químicas mais relevantes são a hidrólise, fotólise e reações de oxi-redução. A hidrólise é a reação entre os nucleófilos H_2O e OH^- com a substância química, ocorrendo a troca de um grupamento ligado à substância pelo grupo OH . Muitas substâncias, especialmente os ácidos orgânicos, são suscetíveis à hidrólise. A hidrólise é função do pH e temperatura do meio.

A fotólise primária pode ser subdividida em direta e indireta. A direta consiste na absorção de luz pela substância química resultando na sua transformação. A indireta, por sua vez, implica na transferência de energia, elétrons ou átomos H para a substância química a partir de espécies excitadas, o que induz a transformação. Denomina-se fotólise secundária as reações que ocorrem entre a substância química e espécies reativas de meia-vida curta como radicais hidroxilas, radicais peroxila ou oxigênio singlet, espécies estas formadas na presença de luz.

4.1.1. Degradação abiótica dos poluentes da atmosfera. Os seguintes processos podem contribuir para a degradação atmosférica dos poluentes:

Fotólise direta. Para materiais na troposfera, as regiões UV-B e UV-A (comprimentos de onda 290-450 nm) são importantes. A radiação solar com comprimento de onda menor que 290 nm dificilmente atinge a troposfera porque é absorvida pelas camadas de ozônio e oxigênio na estratosfera. Radiações com comprimentos de onda maiores são, geralmente, muito fracas para quebrar uma ligação química.

Espécies que apresentam longo tempo de permanência (maior que um ano) podem ser transportadas para a atmosfera onde as radiações de 200-290 nm podem ser importantes. Como exemplos pode-se mencionar os clorofluorocarbonos (CFCs) e óxido nítrico (N_2O), que são praticamente inertes na troposfera, mas eficientemente fotolisados na estratosfera.

Reações com radicais hidroxilas. A reação com radicais hidroxilas é a principal etapa de oxidação da maioria dos poluentes orgânicos;

Reação com ozônio. A ozonólise é importante somente para compostos insaturados contendo duplas ou triplas ligações;

Reação com radicais nitratos e outras espécies geradas fotoquimicamente. Há evidências de que alenos, fenóis e cresóis reagem com radicais nitratos formados em *smogs* fotoquímicos. Conclui-se, portanto, que as reações com este radical são de importância limitada e se aplicam somente a situações especiais, como por exemplo, à noite em atmosfera moderadamente poluída.

4.1.2. Degradação abiótica dos contaminantes de água e solo. A degradação abiótica dos contaminantes pode ocorrer tanto no solo como no meio aquoso.

Degradação fotoquímica. Os contaminantes presentes na superfície dos corpos d'água e do solo podem sofrer fotólise direta resultando em novos compostos com propriedades diferentes dos precursores.

O solo e o meio aquoso não são matrizes tão boas quanto a atmosfera para as alterações fotoquímicas devido à atenuação da luz incidente. No entanto, este processo é relevante para algumas substâncias. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são candidatos à degradação fotoquímica por apresentarem elevada absorvidade de luz UV. Estudos realizados com o benzo(a)pireno demonstraram uma meia-vida de oxidação de 7,5 horas.

Hidrólise. É um processo relevante para substâncias químicas que apresentam grupos hidrolisáveis, como ésteres, amidas, epóxidos, ésteres fosfóricos, haletos alquilados. As reações de hidrólise podem ser catalisadas por espécies ácidas e básicas, como OH^- e H_3O^+ . A hidrólise pode ser o processo inicial de transformação seguido pela biodegradação.

Fotodissociação de íons nitrato. A excitação de íons nitrato em soluções aquosas induz a oxidação de substratos orgânicos. A fotodissociação de íons nitrato leva a formação de radical hidroxila e de oxigênio atômico. Estas reações ocorrem com irradiação solar uma vez que a banda de absorção do NO_3^- encontra-se em 302 nm. Os radicais hidroxilas são mais reativos do que o oxigênio atômico, isto tanto em fase gasosa como em aquosa. Os íons nitrato também induzem a formação de nitroderivados que podem ser mutagênicos.

Adsorção/complexação com constituintes orgânicos. Nos sedimentos e no solo, os metais e outras substâncias inorgânicas podem se encontrar adsorvidos à superfície de óxidos ou a matéria orgânica (MO), como os ácidos húmicos e fúlvicos.

A MO dissolvida é constituída de duas partes: fração não-húmica, que consiste de uma biomolécula de lipídeo ou carboidrato, polissacarídeo, aminoácido, proteínas, resinas e uma fração húmica. A fração húmica é constituída por ácido fúlvico, húmico ou humina, dependendo da composição química do solo e da água. O ácido húmico corresponde à fração solúvel em água em pH acima de 2, com peso molecular de 1.500 a 5.000 Da em água doce e de 50.000 a 500.000 Da no solo. O ácido fúlvico é a fração das substâncias húmicas solúveis em qualquer pH, de peso molecular entre 600 e 1.000 Da em água doce e entre 1.000 e 5.000 Da no solo. A humina não é hidrossolúvel. As substâncias húmicas são ubíquas na água, solo e sedimentos; representam cerca de 25% do total de carbono orgânico da terra e compreendem 50 a 70% da MO dissolvida no meio aquosos.

As substâncias húmicas do solo são preferentemente derivadas da decomposição de plantas e animais e constituídas por componentes da parede celular das plantas, como lignina e polissacarídeos naturais e de lipídeos e material protéico. Em pântanos, as substâncias húmicas podem ser derivadas de fontes autóctones (organismos aquáticos como fitoplâncton) ou alóctones (plantas e solos do entorno). Por ação de microrganismos da biota dos pântanos, a composição da matéria orgânica pode ser marcadamente alterada com reposição de muitos compostos lixiviados do solo.

Em geral, as substâncias húmicas de procedência variada apresentam composição química semelhante, mas estruturalmente diferente (Figuras 5 e 6). Estas diferenças sugerem que esses materiais foram submetidos a graus variáveis de biodegradação e humificação nos diversos ambientes onde se encontram. São principalmente caracterizadas por compostos nitrogenados, produtos alifáticos, lignina, carboidratos e substâncias aromáticas. As substâncias húmicas presentes na água e no solo pantanoso apresentam elevada quantidade de carboidrato e compostos derivados da lignina, enquanto que estas substâncias procedentes da turfa contêm elevada porcentagem de biopolímeros alifáticos e as procedentes da hulha são constituídas predominantemente por compostos aromáticos. Estas diferenças devem-se à sequência cronológica do processo de humificação.



Figura 5. Estrutura diagramática do ácido húmico.

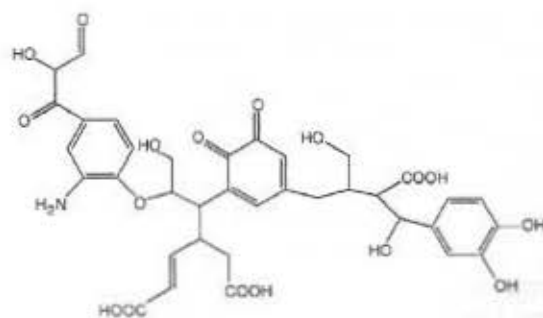


Figura 6. Monômero de ácido húmico.

4.2. Degradação biótica

A biodegradação é o mecanismo de degradação mais importante para os compostos orgânicos na natureza, em termos de massa de material transformada e extensão da degradação. Ao contrário de outros processos, a biodegradação elimina os contaminantes sem dispersá-los através dos meios. Os produtos finais desta degradação são dióxido de carbono, água e biomassa microbiana.

A velocidade de biodegradação depende da composição química do produto e de fatores ambientais específicos. Esse processo pode ser aeróbico ou anaeróbico e dentre as variáveis ambientais que o afetam encontram-se:

Temperatura. Todas as transformações biológicas são afetadas pela temperatura. Em geral, conforme a temperatura se eleva, a atividade biológica tende a aumentar até a temperatura em que ocorre desnaturação enzimática. A atividade microbiana é encontrada no ambiente em temperaturas que variam de abaixo de 0 °C a 100 °C. No entanto, a temperatura ótima para biodegradação varia de 10 °C a 30 °C; grosseiramente, pode-se afirmar que a velocidade de degradação dobra a cada 10°C de elevação na temperatura.

pH. O pH ideal para a biodegradação é próximo do neutro (6 a 8). Para a maioria das espécies, o pH ótimo é ligeiramente alcalino, ou seja, maior que 7. Para as bactérias, em pH menor que 5, a atividade bacteriana encontra-se significativamente diminuída. Para os fungos, condições ligeiramente acidificadas favorecem a atividade, pH ótimo estando entre 5-6.

Potencial Redox. Na biodegradação aeróbica, a presença de oxigênio é fundamental, uma vez que as etapas iniciais do catabolismo envolvem a oxidação dos substratos por oxigenases. O teor de oxigênio e o potencial redox relacionado determinam a presença de diferentes tipos de microrganismos, aeróbios e anaeróbios. A decomposição anaeróbica de hidrocarbonetos ocorre muito lentamente em alguns casos, como para os constituintes do petróleo. Alguns compostos como benzoato, hidrocarbonetos clorados, benzeno, tolueno, xileno, naftaleno e acetileno são degradados na ausência de oxigênio.

Na maior parte do ambiente aquático e na parte superior dos sedimentos, as condições aeróbicas prevalecem. Entretanto, em algumas partes do meio aquático, a concentração de oxigênio pode ser muito baixa em alguns períodos do ano devido a eutrofização e consequente, decaimento na produção de matéria orgânica.

Os parâmetros convencionais de oxidação medidos são demanda bioquímica de oxigênio (BOD₅), demanda química de oxigênio (COD), carbono orgânico total (TOC), demanda total de oxigênio (TOD) e demanda teórica de oxigênio (ThOD).

A BOD é um bioensaio que mede o oxigênio dissolvido e consumido pela microbiota durante a oxidação da matéria orgânica presente. Uma amostra de resíduo é incubada no escuro durante 5 dias, a 20° C e a redução

da concentração de O₂ dissolvido durante o período de incubação resulta na BOD. Os valores de BOD apresentam, algumas vezes, grande variação. Isto se deve a capacidade de adaptação dos microrganismos.

Como a determinação do BOD leva cinco dias, outros métodos foram propostos. O COD é um método popular que consiste no consumo de oxigênio por uma solução fervente de dicromato de potássio.

Concentração do contaminante. Em geral, o crescimento de microrganismos competentes não ocorre quando a concentração do substrato (contaminante) encontra-se abaixo do valor limite, em torno de 10 µg/L. Em concentrações abaixo do valor limite, provavelmente, não há estímulo suficiente para iniciar a resposta enzimática e o contaminante não é utilizado como substrato primário da microbiota.

No ambiente aquático, a maioria dos contaminantes orgânicos está presente em concentrações baixas e serão degradados como substratos secundários

Concentração de microrganismos viáveis. A biodegradação no ambiente aquático e terrestre depende da presença de microrganismos competentes em número suficiente. A comunidade microbiana natural consiste de uma biomassa diversa e quando uma nova substância é introduzida em concentração suficientemente elevada, a biomassa deve se adaptar para degradar esta substância. Frequentemente, a adaptação da população microbiana é causada pelo crescimento de espécies capazes de degradar a substância. Outros processos podem ocorrer durante a adaptação, como indução enzimática, troca de material genético e desenvolvimento de tolerância à toxicidade do contaminante em questão.

Tempo de adaptação. A adaptação consiste no intervalo decorrido entre a exposição e o início da efetiva degradação. É óbvio que este intervalo depende da presença de espécies competentes, ou seja da comunidade de microrganismos. Desta forma, quanto maior a ubiquidade do contaminante maior a probabilidade de se encontrarem espécies competentes e menor o tempo de adaptação.

Quantidade e qualidade de nutrientes, vitaminas e traços de metais. Há pelo menos onze macro e micronutrientes essenciais que devem estar presentes no solo em quantidades, forma e relações adequadas para manter o crescimento microbiano. São eles: nitrogênio, fósforo, potássio, sódio, enxofre, cálcio, magnésio, ferro, manganês, zinco e cobre.

O nitrogênio é o principal nutriente limitante, determinando a velocidade de decomposição dos hidrocarbo-

netos do petróleo. Não obstante, pequenas quantidades de fósforo fertilizante podem ser necessárias para estimular a biodegradação. No solo, o ajuste do balanço C/N/P pode ser facilmente efetuado pela adição de fertilizantes. Entretanto, no ambiente aquático, o ajuste deste balanço oferece maiores problemas, devendo ser efetuado de forma a não ser dissipado da interface óleo-água.

Duas estratégias têm sido utilizadas: o encapsulamento do fertilizante numa matriz que permita a flutuação e liberação lenta ou o uso de componentes oleofílicos que permaneçam na interface. Entre os fertilizantes oleofílicos podem ser empregados ureias parafinadas, octilfosfato, octoato férrico, fosfato duplo de amônia e magnésio parafinado, que estimulam a biodegradação em ecossistemas aquáticos.

Teor de água. O teor de água do solo contaminado afeta a biodegradação dos óleos devido à dissolução de componentes residuais, à ação dispersora da água e pelo fato de ser necessária para o metabolismo microbiano. Este teor afeta, também, a locomoção microbiana, a difusão do soluto, o suprimento do substrato e a remoção dos produtos do metabolismo. A umidade excessiva limita o suprimento de oxigênio. A maioria dos estudos indica que os teores ótimos de umidade encontram-se entre 50 a 70% da capacidade retentora de água.

Espécies microbianas. As bactérias são os agentes primários das alterações geoquímicas devido à relação entre área superficial e volume, distribuição abundante, velocidade de crescimento e metabolismo elevado, capacidade de adaptação, possibilidades nutricionais e enzimáticas. Essas características asseguram o seu papel dominante como catalisador na transferência de elementos entre os vários compartimentos e o ciclo biogeoquímico desses elementos na biosfera (C, S, Fe, P).

O potencial de biorremediação das bactérias para contaminantes orgânicos é bem compreendido. No entanto, as bactérias apresentam potencial como reductoras de metais, por exemplo Cr (VI) a Cr (III), menos tóxico e solúvel. As superfícies bacterianas, como os minerais, apresentam grupos funcionais que se ligam a espécies catiônicas como os metais. Esses grupos variam em tipo e densidade conforme a espécie.

A capacidade adsorviva e a afinidade aos metais está associada aos tipos de grupos funcionais e, portanto, à composição da parede bacteriana (Gram positiva ou negativa) e atividade metabólica. A natureza aniônica das células bacterianas na maioria dos ambientes é resultado dos grupos carboxila (4 a 6) e fosforila (~7). A superfície bacteriana também possui grupos amino os quais em pH neutro estão mais ou

menos carregados (pKa-9). A abundância relativa desses três grupos na parede celular, bem como a natureza de cada grupo ligante, determinarão a capacidade de ligação do metal à superfície celular em dado pH. Diferentes sítios da superfície bacteriana desempenharão papéis mais relevantes no meio aquático em pH mais baixo e outros em pH mais elevado.

No meio aquático, as bactérias podem ser encontradas na forma planctônica, biofilmes ou flocos de agregados em suspensão. A existência, a dominância e a importância de cada uma dessas formas varia de acordo com o sistema aquático, os vários compartimentos (coluna d'água, sedimento, mar aberto⁷ ou litoral) e a influência das condições ambientais em dada linhagem bacteriana. Tipicamente, a densidade de células na zona pelágica é da ordem de 10^6 /mL e nos biofilmes de 10^9 a 10^{11} /mL. As bactérias fotossintéticas (algas azuis) permanecem na zona eufótica⁸ dos lagos, associadas aos sedimentos no litoral ou flutuando livre na zona epilimínica⁹.

As bactérias que decompõem matéria orgânica, ligadas a redução de sulfatos ou oxi-hidróxidos de Fe (III) ou Mn (III/IV), são mais comumente encontradas em sedimentos anóxicos. Os biofilmes bacterianos podem se estender por alguns metros¹⁰ e funcionam como biorreatores criando microambientes geoquímicos que podem diferir substancialmente da coluna d'água.

5. ACUMULAÇÃO DOS CONTAMINANTES PELA BIOTA

A concentração das substâncias na biota é determinada pelo equilíbrio entre absorção, biotransformação e excreção, o que depende da substância e do organismo. Algumas substâncias tendem a se acumular bastante na biota, outras não; alguns organismos acumulam muitas substâncias, enquanto outros não o fazem.

Bioconcentração (BCF) é o fenômeno em que, no equilíbrio, a concentração da substância no organismo é maior que sua concentração no compartimento de seu entorno (água, sedimento ou solo). A BCF é deter-

⁷ Zona pelágica.

⁸ Zona eufótica - região de grande luminosidade, que vai até aproximadamente oitenta a 100 metros de profundidade.

⁹ Zona epilimínica - zona superior da massa aquática de lago, caracterizada por temperatura (uniforme) mais alta que a das zonas inferiores e por grande capacidade de mistura (troca) devida ao vento.

¹⁰ O tamanho médio de uma bactéria é de aproximadamente 1-2 μ m de comprimento; portanto 1.000 células enfileiradas cobririam a distância de 1 mm.

minada experimentalmente e para ocorrer, em geral, a substância precisa ser lipossolúvel, estar presente no meio e ser absorvida. Propriedades que alteram a disponibilidade da substância no meio irão alterar a bioconcentração da substância. Por exemplo, substâncias rapidamente biodegradáveis permanecem por curto período no meio aquático ou no solo. Igualmente, os processos de volatilização, adsorção e hidrólise reduzirão o tempo de contato entre a substância e o organismo. Usualmente, afirma-se que substâncias com $\text{Log Kow} \geq 4$ e $\text{BCFs} \geq 500$ apresentam potencial para se bioconcentrar. Para substâncias químicas altamente lipossolúveis, isto é com $\text{Log Kow} > 6$, os valores experimentais de BCF tendem a decrescer com o aumento do Log de Kow. As explicações conceituais desta não linearidade referem-se principalmente a uma redução na permeabilidade da membrana ou redução na lipossolubilidade para moléculas grandes.

O termo bioacumulação é utilizado para se referir à concentração da substância no organismo considerando todas as vias e rotas de exposição (ar, água, sedimento, solo e alimento). Fatores externos e internos interferem no potencial de bioconcentração e de bioacumulação de substâncias orgânicas. Podem estar relacionados à absorção ou à velocidade de excreção.

Dentre os fatores que interferem na absorção temos:

Tamanho do organismo. A absorção das substâncias em peixes é controlada pelo fluxo de água através das guelras, pela difusão através do epitélio, pelo fluxo de sangue e pela capacidade de ligação do contaminante com constituintes do sangue. Como peixes grandes apresentam a superfície das guelras relativamente menor em relação ao seu peso, a velocidade de absorção é menor quando comparada aos peixes pequenos.

Tamanho da molécula. Quanto maior a molécula menor o seu coeficiente de difusão e portanto, menor a absorção. Substâncias ionizadas não são absorvidas prontamente e o pH do meio influencia na absorção.

Disponibilidade. A adsorção a partículas orgânicas, a complexação com cátions e ânions presentes no meio ou a diminuição da solubilidade em determinada faixa de pH reduzem a disponibilidade da substância e sua absorção pelo organismo.

Fatores ambientais. Parâmetros ambientais podem interferir na fisiologia do organismo e afetar a absorção. Por exemplo, quando a concentração de oxigênio na água fica diminuída, os peixes devem filtrar mais água pelas guelras para atingir a demanda respiratória. Desta forma, se maior quantidade de

água contaminada passa pelas guelras, maior será a oferta e a absorção do contaminante.

Dentre os fatores que afetam a velocidade de excreção temos:

Tamanho do organismo. O tempo necessário para se atingir o equilíbrio é função do tamanho do organismo; este fator deve ser considerado na determinação do BCF. Por exemplo, os organismos aquáticos menores apresentam maior superfície das guelras em relação ao peso; o estado de equilíbrio nas larvas é atingido mais rapidamente do que nas fases juvenil e adulta.

Teor lipídico. Organismos com elevado teor lipídico tendem a acumular mais substâncias lipossolúveis.

Metabolismo. Em geral, o metabolismo ou a biotransformação de contaminante determina a formação de produtos mais hidrossolúveis que podem ser facilmente excretados. A biotransformação pode, também, alterar a toxicidade do composto. O produto de biotransformação formado pode ser mais tóxico que o precursor, como é o caso do benzo(a)pireno.

Os organismos terrestres apresentam um sistema de biotransformação, geralmente, melhor do que o dos organismos aquáticos. Esta diferença se deve à menor necessidade de biotransformação nos organismos aquáticos pela presença das guelras, que permitem a excreção de substâncias para a água. A capacidade de biotransformação de xenobióticos em organismos aquáticos cresce no seguinte sentido: molusco < crustáceo < peixe.

A biomagnificação é definida como o acúmulo e transferência das substâncias via cadeia alimentar, resultando em cargas corpóreas maiores quanto mais elevado for o nível trófico do organismo. O DDT é um exemplo típico de contaminante que sofre biomagnificação. Durante anos o DDT foi utilizado como praguicida. Devido ao escoamento superficial das áreas agrícolas onde esse inseticida foi aplicado, houve contaminação das águas superficiais no entorno dessas localidades. As concentrações de DDT no meio aquoso eram baixas, no entanto, devido a sua elevada persistência no meio ambiente foi se biomagnificando na cadeia alimentar. Nos níveis tróficos inferiores as concentrações de DDT eram baixas e nenhum efeito adverso foi observado. As aves que se alimentavam de peixes, no entanto, apresentaram diminuição da espessura das cascas de seus ovos, redução da reprodução e declínio dessas espécies na América do Norte.

6. PRINCIPAIS CONTAMINANTES

6.1. Contaminantes da água de consumo

As substâncias químicas podem estar presentes na água de beber advinda da fonte de origem (manan-

ciais) que pode ter recebido as cargas poluidoras descritas acima, do processo de tratamento ou do sistema de distribuição. Na fonte podem ser encontradas também substâncias de origem natural tais como sódio, arsênio, mercúrio, substâncias radioativas naturais e artificiais (como urânio e radônio) e produtos químicos fabricados pelo homem, como os praguicidas. Essas substâncias podem atingir a fonte de água superficial através da chuva ou pela infiltração no solo. Alguns produtos químicos, como o cloro, são adicionados à água para destruir microrganismos como bactérias e vírus e podem dar origem a outras substâncias, como por exemplo os tri-halometanos.

A presença de altas concentrações de algumas substâncias químicas na água para beber tem sido motivo de preocupação das autoridades sanitárias há muitos anos. Em muitos países existem especificações apropriadas para o controle dessas substâncias que podem estar presentes na água. Atualmente são usadas uma ampla variedade de polieletrólitos como auxiliares do processo de coagulação. A presença de resíduos de monômeros desses produtos é um assunto de grande preocupação. Muitos polieletrólitos são polímeros ou copolímeros derivados da acrilamida e em ambos os casos o monômero, a própria acrilamida, está presente como impureza. Um outro exemplo é a presença do tetracloreto de carbono detectado no cloro usado no processo de desinfecção da água.

A concentração desses contaminantes na água potável é bem controlada através da aplicação de regulamentações dirigidas à qualidade dos produtos para a água produzida. No Brasil, a Portaria 518/2004 do Ministério da Saúde estabelece os valores máximos permitidos da presença de contaminantes na água para consumo humano. De forma similar, a existência de regulamentações nacionais estritas sobre a qualidade do material das tubulações evita a possível contaminação da água de consumo pelos constituintes das tubulações de plástico.

As diretrizes para a qualidade da água potável publicadas pela Organização Mundial da Saúde podem ser de utilidade aos serviços nacionais competentes para avaliar a inocuidade da água ou elaborar as normas ou leis nacionais. Os valores orientadores para praguicidas na água para consumo humano são estabelecidos visando a proteção da saúde humana, e não estão destinados à proteção do ambiente ou da vida aquática. Sabe-se que a degradação no ambiente de produtos usados para o combate das pragas pode ser um problema para a água potável. Porém, na maioria dos casos, a toxicidade destes produtos de degradação não tem sido considerada nos valores orientadores devido à inadequação dos dados disponíveis sobre a sua identidade, presença e atividade biológica.

Na Tabela 5 encontra-se a lista dos Valores Máximos Permitidos (VMP) e valores orientadores para praguicidas na água, segundo a Portaria 518/2004 do

Ministério da Saúde do Brasil e das recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Tabela 5. Valores máximos permitidos pela Portaria 518 (2004) e valores orientadores para praguicidas na água destinada ao consumo humano, segundo a OMS (2004).

Praguicida	Portaria 518 - VMP (ug/L)	Valor orientador - OMS (ug/L)
Alaclor	20	20 ^a
Aldicarb ¹	-	10
Aldrin e Dieldrin ²	0,03	0,03
Atrazina	2	2
Bentazona	300	-
Carbofuran	-	7
Clorotoluron	-	30
Clordano (isômeros)	0,2	0,2
Cianazina	-	0,6
2,4-D ³	30	30
2,4-DB	-	90
1,2-Dibromo-3-cloropropano	-	1 ^a
1,2-Dibromometano	-	0,4 ^a (P)
1,2-Dicloropropano (1,2-DCP)	-	40 (P)
1,3-Dicloropropano	-	20 ^a
Diclorprop	-	100
Dimetoato	-	6
DDT (isômeros)	2	-
Endossulfan	20	-
Endrin	0,6	0,6
Fenoprop	-	9
Glifosato	500	-
Haptacolor e heptacolor epóxido	0,03	-
Hexaclorobenzeno	1	-
Isoproturon	-	9
Lindano (γ-BHC)	2	2
MCPA	-	2
Mecoprop	-	10
Metacolor	10	10
Metoxicloro	20	20
Molinato	6	6
Pendimetalina	20	20
Pentaclorofenol	9	-
Permetrina	20	-
Propanil	20	-
Simazina	2	2
2,4,5-T	-	9
Terbutilazina	-	7
Trifluralina	20	20

¹ Aplicável para o aldicarb, sulfóxido e sulfona (OMS).

² Para o aldrin e dieldrin somados (OMS).

³ Aplicável para o ácido livre (OMS).

a: Para as substâncias que são consideradas carcinogênicas o valor orientador é calculado para um risco de câncer de 10⁻⁶, para exposição durante toda a vida.

(P): Valor provisório

6.1.1. Tri-halometanos. São evidentes os benefícios decorrentes do tratamento de desinfecção da água de consumo nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, constatados no rápido declínio de muitas doenças de veiculação hídrica (tifo, cólera, gastroenterites) no século vinte. A cloração direta foi o primeiro e ainda é um dos métodos mais comuns de desinfecção utilizados no mundo. Nos Estados Unidos são usados além da cloração, tratamentos com cloramina, dióxido de cloro ou ozônio. A desinfecção com ozônio é mais comum na Europa.

Durante a cloração, processo de desinfecção de água para consumo humano mais utilizado no Brasil, alguns compostos e classes de compostos são identificados como subprodutos orgânicos. O cloro reage com a matéria orgânica presente naturalmente na água (substâncias húmicas), formando um grupo de subprodutos orgânicos. Os padrões para água de consumo foram estabelecidos principalmente para aquelas substâncias que apresentaram potencial mutagênico ou carcinogênico. Embora tenham sido identificadas centenas de substâncias halorgânicas em águas cloradas, apenas poucas contribuem para o compostos halogênicos totais (TOX) nessas águas.

Os tri-halometanos (THM) são os mais conhecidos e de maior ocorrência em subprodutos da cloração. Os THM são compostos por um carbono ligado a halogênios e possuem a fórmula geral CHX_3 , onde X pode ser cloro, bromo, iodo, ou combinações a partir dos mesmos, como mostra a Tabela 6. Aparecem principalmente na água potável, como produtos resultantes da reação entre substâncias químicas que se utilizam no tratamento oxidativo (cloro livre) e matérias orgânicas (ácidos húmicos e fúlvicos) naturalmente presentes na água.

Os níveis de THM na água de abastecimento podem aumentar à medida que a água clorada percorre o sistema de distribuição, devido à presença contínua do cloro residual. Sua formação está, portanto, relacionada ao uso do cloro. Os ácidos húmicos e fúlvicos, também denominados de precursores dos THM, são resultantes da decomposição da vegetação. A maioria desses ácidos contém radicais cetona, que podem produzir haloformos após a reação com cloro. Vários fatores como a temperatura ambiente, pH do meio, concentração e tipo de cloro, características dos seus precursores e outros podem influenciar esta reação. A formação dos THM pode ser esquematizada da seguinte forma:

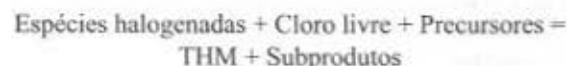


Tabela 6. Fórmulas químicas e denominações dos tri-halometanos.

Fórmula química	Denominações
$CHCl_3$	Triclorometano, Clorofórmio
$CHBrCl_2$	Bromodiclorometano
$CHBr_2Cl$	Dibromoclorometano
$CHBr_3$	Tribromometano, Bromofórmio
$CHCl_2I$	Dicloroiodometano
$CHClBrI$	Bromocloroiodometano
$CHClI_2$	Clorodiiodometano
$CHBr_2I$	Dibromoiodometano
$CHBrI_2$	Bromodiiodometano
CHI_3	Triiodometano, Iodofórmio

Fonte: Tominaga & Midio, 1999.

Normalmente os THM encontrados na água de abastecimento clorada são as espécies cloradas e bromadas (Tabela 6). O triclorometano (clorofórmio) e o bromodiclorometano são predominantes, também o dibromoclorometano e o tribromometano (bromofórmio) são freqüentemente encontrados, e o dicloroiodometano e bromocloroiodometano são menos comuns. Portanto, quando se faz referências aos THM, na realidade estão sendo mencionados apenas os quatro primeiros compostos. Os THM são normalmente encontrados juntos na água tratada e a soma das concentrações desses compostos, definida como tri-halometanos totais, tem sido utilizada na legislação de muitos países para o controle de águas de abastecimento público. Com relação à sua toxicidade, esta se refere principalmente ao clorofórmio (CF), por ser o composto mais estudado e encontrado em maior concentração que os demais. É provável que os outros compostos halogenados do mesmo grupo tenham efeitos similares.

Os quatro compostos aqui considerados são líquidos à temperatura ambiente. A sua volatilidade varia de relativa a extremamente volátil, com pressões de vapor a 25°C variando de 0,80 kPa para o bromofórmio a 23,33 kPa para o clorofórmio. Os THM são pouco solúveis em água, com solubilidade menor que 1 mg/mL a 25°C. Os coeficientes de partição desses compostos variam de 1,97 (clorofórmio) a 2,38 (bromofórmio).

Toxicocinética

A exposição humana aos THM não está restrita à ingestão da água contaminada, devido à alta volatilidade e lipossolubilidade desses compostos. A utilização da água para atividades como lavagem de

roupas e banho, pode ser uma via importante de exposição. Os THM são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal. O CF, após administração por via oral, é rapidamente e quase completamente absorvido e transportado para os tecidos. A concentração sanguínea máxima de CF é atingida dentro de 1 a 1,5 h após a ingestão. Os níveis mais altos são encontrados na gordura, sangue, fígado, rins, pulmões e sistema nervoso. O CF parece ser capaz de atravessar a barreira placentária uma vez que já foi detectado no cordão umbilical em concentrações maiores que no sangue materno, e também já foi identificado no leite materno.

Estudos indicam que a toxicidade do clorofórmio é atribuível a seus metabólitos. O sistema P-450 (CYP2E1) é o responsável pela catálise nos processos de biotransformação hepática e possivelmente extra-hepática (rins e pulmões) do clorofórmio. O principal órgão de biotransformação do CF é o fígado, levando a formação de fosgênio. O fosgênio pode reagir diretamente com a água levando à formação de CO_2 e HCl. Uma outra via de biotransformação é a reação com a cisteína ou glutatona dando produtos secundários ou com macromoléculas intracelulares induzindo dano celular.

Espectro dos efeitos tóxicos

A exposição aos THM através da água de abastecimento tratada por cloração pode levar ao aparecimento de efeitos tóxicos sistêmicos decorrentes da alta frequência, tempo prolongado e baixas concentrações ($\mu\text{g/L}$). Os efeitos crônicos observados são caracteristicamente retardados, admitindo período de latência para a carcinogenicidade.

A hepatotoxicidade e a nefrotoxicidade, características desses compostos podem ser exacerbadas, mesmo para exposições a baixas concentrações, sendo que os efeitos de interação, principalmente com etanol, podem ser também importantes dentro dos efeitos tóxicos. Todavia, é nos efeitos mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos que reside a importância maior desses compostos.

O CF parece não ser um mutágeno forte, porém águas que passaram pelo processo de cloração apresentaram resultados positivos para o teste de Ames, o que indica que o efeito mutagênico é atribuível a outros subprodutos formados na cloração. A Usepa¹¹ classifica o CF como provável carcinógeno humano por todas as vias de exposição em altas doses que levam à citotoxicidade e hiperplasia regenerativa em

tecidos susceptíveis. Porém, o CF não é um provável carcinógeno humano por qualquer via de exposição a doses que não produzem citotoxicidade e regeneração celular. Esta conclusão é baseada nas observações que o CF é absorvido por todas as vias de exposição, e estudos com animais expostos tanto pela via oral como inalatória, indicaram que citotoxicidade com hiperplasia regenerativa secundária precede, e provavelmente é a causa para neoplasia hepática e renal. Esta conclusão é corroborada pelos achados que mostram que o CF não é um mutágeno forte e provavelmente não causa câncer por meio de um modo de ação genotóxico. Os estudos epidemiológicos existentes não são específicos para o CF e, a maioria relata dados epidemiológicos equivocados relacionando os efeitos à exposição pela água de beber, que contém múltiplos subprodutos de desinfecção.

Em ensaio realizado pela NTP¹², o bromofórmio induziu um pequeno aumento em tumores relativamente raros no intestino de ratos de ambos os sexos, mas não induziu tumores em camundongos. Dados de vários ensaios de genotoxicidade com bromofórmio mostraram-se equivocados. A IARC¹³ classifica o bromofórmio no Grupo 3, não classificável como carcinógeno humano.

O Dibromoclorometano (DBCM) em bioensaio realizado pela NTP induziu a formação de tumores hepáticos em fêmeas e possivelmente em machos de camundongos, mas não em ratos. A genotoxicidade do DBCM foi estudada em diversos ensaios, mas os dados disponíveis são considerados inconclusivos. A IARC também classifica o DBCM no Grupo 3, não classificável como carcinógeno humano.

O Bromodichlorometano (BDCM) é classificado pela IARC no Grupo 2B, possível carcinógeno para humanos. O BDCM apresentou tanto resultados positivos como negativos em vários ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Em um ensaio do NTP, o BDCM induziu a formação de adenomas e adenocarcinomas renais em ambos os sexos de ratos e em camundongos machos, de tumores raros do intestino grosso em ambos os sexos de ratos e de adenomas e adenocarcinomas hepatocelulares em fêmeas de camundongos.

Apesar de incompletos, os dados de estudos epidemiológicos são consistentes para hipótese de que a ingestão de água clorada, não especificamente relacionada a THM, pode estar associada com câncer de bexiga e de cólon. Estudos realizados a partir de 1993, apresentam dados epidemiológicos que asso-

¹² National Toxicology Program do US Department of Health and Human Services

¹³ International Agency for Research on Cancer

¹¹ United States Environmental Protection Agency.

ciam efeitos adversos na reprodução com exposição a THM, especialmente os bromados, entretanto sem determinar concentração limite para o aparecimento do efeito nem estabelecer uma relação dose-resposta. Entretanto, tendo em vista uma possível relação entre esses efeitos adversos e THM, particularmente os bromados, recomenda-se que os níveis de THM na água de consumo sejam mantidos o mais baixo possível.

Em geral, o conteúdo de THM na água de beber varia de 0,01 a 0,1 mg/L. No Brasil, a Portaria n. 518/2004 do Ministério da Saúde estabelece um valor máximo permitido de 0,1 mg/L de THM totais em água para consumo humano.

Além dos THM, outros subprodutos são formados durante o processo de cloração, dentre eles estão os ácidos haloacéticos, principalmente os ácidos dicloro e tricloroacéticos, ocupam o segundo lugar na prevalência de classe de halogênicos encontrados em água de consumo clorada. Os níveis de ácido haloacético encontrados são praticamente os mesmos que os THM. Outros subprodutos da cloração são os haloaldeídos, principalmente o tricloroacetaldeído (que existe na água como cloridrato), e as haloacetonas; além das haloacetônitrilas, especialmente as dihaloacetônitrilas, todos esses compostos são encontrados em concentrações que variam de 1 a 10 µg/L. Em níveis inferiores a 1 µg/L, são encontrados cloretos cianogênicos e cloropicrina, subprodutos nitrogenados. Uma lista grande de haloácidos de 3 a 10 carbonos foram isolados como subprodutos da cloração. O ácido diclorosuccínico é um dos mais prevalentes subprodutos halogenados que contém mais de 3 átomos de carbono.

6.1.2. Fluoretos. O fluoreto é um elemento natural e ocorre em concentrações próximas de 0,3 g/kg da crosta terrestre, na composição de vários minerais. Os compostos de flúor são abundantes na natureza e amplamente distribuídos na biosfera. Por ser muito reativo, o fluoreto raramente, ou quase nunca, ocorre no estado elementar, existindo na forma iônica ou como uma variedade de fluoretos orgânicos e inorgânicos. Rochas, solo, água, ar, plantas e todos os animais contêm fluoreto em concentrações variadas. Como resultado dessa variação, as fontes e suas relativas importâncias para o ser humano também variam.

A ocorrência dos fluoretos no ambiente pode ser provocada por fontes naturais e antropogênicas. Eles são encontrados na atmosfera de áreas rurais e urbanas. As fontes são variadas e incluem: lavas de vulcões, poeiras de diferentes origens de solos que contenham fluoretos, fumaça da queima de carvão e atividades industriais. É um constituinte normal da água, sendo

que a concentração depende da quantidade de precipitações recebidas na região, as quais produzem a lixiviação dos depósitos naturais. Alguns compostos de fluoreto na camada mais elevada da crosta terrestre são solúveis em água. O fluoreto está presente nas águas superficiais e subterrâneas, dependendo de fatores geológicos, químicos e de características físicas da área, como consistência do solo, porosidade das rochas, pH e temperatura, entre outros.

A fonte mais importante de fluoreto na água de beber é natural. O fluoreto inorgânico presente nos minerais é largamente utilizado na indústria, inclusive na produção de alumínio. Os fluoretos podem ser liberados no ambiente a partir da rocha fosfática usada na produção de fertilizantes; esses depósitos fosfáticos contêm cerca de 4% de flúor. O fluoreto também pode ser adicionado intencionalmente à água de abastecimento, onde o ácido fluorsilícico, o hexafluorosilicato de sódio e o fluoreto de sódio são usados na fluoretização. A exposição diária ao fluoreto depende principalmente da área geográfica. Em geral, a principal fonte de ingresso de fluoreto no organismo humano parece ser o alimento, com contribuições menores da água de beber e uso de dentifrício. Em áreas com ocorrência natural de fluoreto em concentrações elevadas, particularmente em água subterrânea, a água de beber torna-se uma importante fonte de exposição ao fluoreto. As concentrações de fluoreto nas águas subterrâneas variam com o tipo de rocha em que o aquífero está em contato, mas normalmente não ultrapassam 10 mg/L; o nível natural mais alto relatado é 2.800 mg/L.

A concentração média de fluoreto contida nas rochas está entre 0,1 a 1 g/kg. Os fluoretos podem ser encontrados no solo e sua concentração aumenta com a profundidade. O fluoreto encontrado nas plantas varia de acordo com o conteúdo no solo, na água e no ar da localidade, e sua quantidade depende da existência ou não de atividades industriais emissoras. A concentração média de fluoreto nos solos minerais varia de 0,2 a 0,3 g/kg, já nos solos orgânicos normalmente é mais baixa. A concentração de fluoreto em outros tipos de solos pode variar de 7 a 38 g/kg. A quantidade de fluoreto na superfície do solo pode aumentar pela adição de fertilizantes a base de fosfato que contenham fluoreto, por praguicidas, água de irrigação ou pela deposição de gases e emissão de material particulado.

Toxicocinética

O fluoreto ingressa no organismo pela via digestiva e respiratória e em algumas ocasiões pode ser também pela via dérmica. O ingresso do fluoreto no organismo ocorre por meio dos alimentos, água

de beber, dentífricos contendo fluoretos e do ar. A exposição ao fluoreto por inalação é insignificante, exceto na exposição ocupacional.

A principal via de absorção do fluoreto é a gastrointestinal. Cerca de 96% do fluoreto ingerido como composto solúvel é absorvido. Uma proporção muito menor ocorre quando o composto é insolúvel. Desconsiderando-se a água, cerca de 80% do fluoreto presente na dieta é absorvido. O fluoreto é depositado principalmente nos ossos e é eliminado do organismo pela urina, fezes, suor e saliva. Pode ser eliminado também nas secreções, como lágrima, leite e nos tecidos inertes (pelos e unhas).]

Efeitos tóxicos

O efeito tóxico mais importante do fluoreto para saúde humana é a fluorose óssea, sendo endêmica em áreas que contêm altas concentrações de fluoreto na água e solo. Vários estudos epidemiológicos foram feitos para se avaliar possíveis efeitos adversos da ingestão a longo prazo de fluoreto pela água de beber. Esses estudos demonstraram claramente que o fluoreto produz efeitos nos tecidos esqueléticos (ossos e dentes). Em regiões com alta exposição a fluoretos, este aparece como causa significativa de morbidade. Os efeitos da fluorose óssea incluem mudanças histológicas (aumento na densidade óssea) e morfométricas nos ossos, entre outros. Em geral, essas condições são restritas a áreas tropicais e subtropicais, e frequentemente são agravadas por outros fatores como deficiência de cálcio e má nutrição. Em áreas não endêmicas, a fluorose óssea é resultante de exposição industrial. Essa condição, seja de origem industrial ou endêmica, é normalmente reversível com a redução do ingresso de fluoreto.

Outros efeitos decorrentes da exposição crônica ao fluoreto são as alterações nos dentes, em áreas de fluorose endêmica, que variam desde mudança na coloração do esmalte a graves hipoplasias do esmalte e da dentina. Também pacientes com disfunção dos rins são particularmente suscetíveis à intoxicação pelo fluoreto.

Porém, o fluoreto tem também efeito benéfico, que é a prevenção da cárie. Concentrações baixas de fluoreto, até cerca de 2 mg/L, protegem contra cárie dental, especialmente em crianças, porém a concentração mínima de fluoreto em água de beber necessária para produzir esse efeito protetor é 0,5 mg/L. Esses níveis são benéficos por promoverem a redução da dissolução dos cristais de hidroxiapatita dos dentes e dos ossos devido à formação de um composto menos solúvel. Entretanto, o fluoreto também pode causar efeito adverso no esmalte do dente e pode causar

fluorose dentária em concentrações na água de beber entre 0,9 e 1,2 mg/L, dependendo da ingestão. A ingestão de grandes quantidades de fluoreto pode também causar sérios efeitos nos tecidos esqueléticos. Concluiu-se que há claramente um excesso de risco de efeitos adversos no tecido esquelético em ingestão total diária de fluoreto de 14 mg e indicações de que há um aumento de risco desses em ingestão total de fluoreto acima de 6 mg/dia.

Os primeiros relatos de fluorose óssea vieram da indústria, onde trabalhadores expostos a concentrações no ar entre 100 e 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 8 horas diárias por mais de 4 anos, conduziu a graves mudanças ósseas. Não há evidência suficiente que a deposição de fluoreto da atmosfera resulte em exposição significativa através de outras fontes, tais como a contaminação do solo e conseqüentemente da água subterrânea. A fluorose óssea é também diagnosticada em pessoas que residem em áreas com excesso de fluoreto no solo, água, poeira ou plantas.

A OMS sugere um valor orientador para água de consumo humano de 1,5 mg/L e a Portaria 518/2004 do Ministério da Saúde estabelece o mesmo valor como padrão.

6.1.3. Nitrato e nitrito. Nitrato e nitrito são íons de ocorrência natural que fazem parte do ciclo do nitrogênio. O íon nitrato (NO_3^-) é a forma estável do nitrogênio combinado para sistemas oxigenados. Embora seja quimicamente não reativo, ele pode ser reduzido pela ação microbiana. O íon nitrito (NO_2^-) contém nitrogênio em estado relativamente instável. Processos químicos e biológicos podem reduzir o nitrato a vários compostos ou oxidá-lo a nitrato. O nitrato é usado principalmente em fertilizantes inorgânicos, e o nitrito de sódio é usado na preservação de alimentos, especialmente em carnes curadas.

No solo, os fertilizantes contendo nitrogênio inorgânico e os resíduos contendo nitrogênio orgânico são decompostos e formam amônia, que é depois oxidada a nitrito e nitrato. O nitrato é absorvido pelas plantas durante o crescimento e usado na síntese de compostos orgânicos nitrogenados. O restante do nitrato move-se para a água subterrânea.

Sob condições aeróbicas, grande quantidade de nitrato percola para o aquífero devido a pouca degradação ou desnitrificação. No entanto, sob condições anaeróbicas, o nitrito pode ser desnitrificado ou degradado quase completamente a nitrogênio. O comportamento do nitrato no solo depende de vários fatores como nível do lençol freático, quantidade de água de chuva, presença de outros materiais orgânicos e propriedades físico-químicas do solo. Em águas su-

periciais, a nitrificação e desnitrificação podem também ocorrer, dependendo da temperatura e pH, porém a diminuição de nitrato na água superficial é devida em grande parte à absorção pelas plantas.

Os compostos de nitrogênio são formados no ar pelo efeito da luz solar ou são liberados no ambiente a partir de processos industriais, motores de veículos e agricultura intensiva. O nitrato está presente no ar principalmente como ácido nítrico e aerossóis inorgânicos, também como radicais nitrato e gases orgânicos ou aerossóis. Estes são removidos pela deposição úmida e seca.

Em áreas industriais foram observadas concentrações de nitrato em água de chuva de até 5 mg/L, mas as concentrações são mais baixas em áreas rurais. A concentração de nitrato em água superficial é normalmente baixa (0-18 mg/L) mas pode atingir níveis altos pela lixiviação em áreas agrícolas, lixiviação de resíduos, ou contaminação com dejetos humanos e animais. A concentração varia com a época do ano e pode aumentar quando o rio recebe água de aquíferos ricos em nitrato. Em muitos países europeus houve um aumento gradual nas concentrações de nitrato nas últimas décadas e em alguns casos até dobrou nos últimos 20 anos.

A concentração natural de nitrato na água subterrânea sob condições aeróbicas é de alguns miligramas por litro e depende muito do tipo de solo e da situação geológica. Nos EUA, os níveis de ocorrência natural não excedem 4-9 mg/L para nitrato e 0,3 mg/L para nitrito. Em regiões agrícolas, as concentrações de nitrato podem facilmente chegar a centenas de miligramas por litro; concentrações de até 1.500 mg/L foram encontradas na água subterrânea em uma área agrícola da Índia.

O aumento do uso de fertilizantes artificiais, a disposição de resíduos (particularmente de criação de animais), e mudanças no uso do solo são os principais fatores responsáveis para o aumento progressivo dos níveis de nitrato nas águas de abastecimento subterrâneas nos últimos 20 anos. Uma vez que o nitrato atinge estes aquíferos, eles permanecerão contaminados por décadas, mesmo que haja uma redução substancial no conteúdo de nitrato da superfície.

Toxicocinética

O nitrato ingerido é absorvido rápida e completamente na porção superior do intestino delgado. O nitrito pode ser absorvido diretamente no estômago e no intestino, e uma parte reage com conteúdo gástrico antes da absorção. O nitrato é rapidamente distribuído para os tecidos. Aproximadamente 25% do nitrato ingerido são secretados na saliva, onde

são parcialmente (20%) reduzidos a nitrito pela microflora oral; nitrato e nitrito são depois engolidos e recenram no estômago. A redução bacteriana do nitrato pode também acontecer em outras partes do trato gastrointestinal humano, mas normalmente não no estômago; exceção foi relatada em humanos com baixa acidez gástrica e em crianças que recebem alimentação industrializada. Em ratos, a redução do nitrato total é provavelmente menor do que em humanos, já que a secreção ativa e redução do nitrato na saliva não acontecem nesses animais.

O nitrito absorvido é rapidamente oxidado a nitrato no sangue. O nitrito na corrente sanguínea está envolvido na oxidação da hemoglobina (Hb) para metemoglobina (MHb): o Fe^{2+} presente no grupo heme é oxidado para sua forma Fe^{3+} , e o nitrito restante se liga fortemente à esta forma oxidada do heme. A forma Fe^{3+} não consegue transportar oxigênio devido à sua ligação forte com o oxigênio. Desta maneira, a metemoglobinemia pode levar à cianose.

Estudos em ratos mostraram que o nitrito atravessa a placenta e causa a formação de metemoglobinemia fetal. No estômago ele reage com compostos nitrosilados (p.ex., aminas secundárias e terciárias ou amidas no alimento) para formar compostos N-nitrosos. A nitrosação endógena ocorre no suco gástrico de humanos e animais, ambos *in vivo* e *in vitro*, principalmente em valores mais altos de pH, quando ambos compostos nitrito e nitrosilados estão presentes simultaneamente. A maior parte do nitrato ingerido é eventualmente excretado na urina como nitrato, amônia, ou uréia, sendo a excreção fecal insignificante. Um pouco de nitrito é excretado.

Efeitos tóxicos

O efeito à saúde mais preocupante de nitrato e nitrito é o desenvolvimento da metemoglobinemia, chamada de "síndrome do bebê azul." O nitrato é reduzido a nitrito no estômago de lactentes, e o nitrito tem a capacidade de oxidar a hemoglobina (Hb) para metemoglobina (MHb), que é incapaz de transportar o oxigênio para os tecidos. A redução do transporte de oxigênio é manifestada clinicamente quando as concentrações de MHb atingem 10% ou mais das concentrações da Hb normal; esta condição, chamada de metemoglobinemia, causa cianose e, em altas concentrações, asfixia. Os níveis normais de MHb em crianças menores de 3 meses de idade são inferiores a 3%.

A Hb das crianças recém-nascidas é mais suscetível à formação de MHb do que de adultos e acredita-se que este fato é devido à grande proporção de Hb fetal ainda presente no sangue dos lactentes, que é mais facilmente oxidada a MHb. Além disso, há uma

deficiência nos lactentes da MHB redutase, enzima responsável pela redução de MHB para Hb. A redução de nitrato para nitrito pelas bactérias gástricas é também mais alta em lactentes devido à baixa acidez gástrica. O nível de nitrato no leite materno é relativamente baixo; entretanto, quando as crianças são alimentadas com leite não materno, estão sob risco devido ao potencial de exposição ao nitrato e nitrito presentes na água de consumo e a quantidade relativamente alta em relação ao peso corpóreo. A redução de nitrato para nitrito nas crianças mais jovens não está muito bem quantificada, mas parece que infecções gastrointestinais exacerbam esta conversão. Outros grupos suscetíveis à formação de MHB são gestantes e indivíduos com deficiência das enzimas glicose-6-fosfato desidrogenase ou MHB redutase.

Estudos mostram que o nitrito reage com compostos nitrosilados formando compostos N-nitrosos no estômago humano. Muitos desses compostos N-nitrosos apresentam carcinogenicidade em animais, e provavelmente são também carcinogênicos para humanos. Porém, grande parte dos estudos epidemiológicos apenas sugerem a carcinogenicidade para humanos. Foram publicadas muitas revisões desses estudos epidemiológicos, a maioria deles são estudos de correlação geográfica relacionando ingresso estimado de nitrato e risco de câncer gástrico. Não foi encontrada evidência de associação entre câncer gástrico e o consumo de água com concentrações de até 45 mg/L. Também não foi encontrada evidência em níveis mais altos, mas não se pode descartar uma possível associação devido à falta de dados adequados.

No Brasil, a Portaria n. 518/2004 do Ministério da Saúde estabelece os valores máximos permitidos na água de consumo humano para nitrato (expresso como N) de 10 mg/L e para o nitrito (expresso como N) 1 mg/L. Na edição de 2004 do Guidelines for Drinking-water Quality, a OMS sugere um valor máximo de 50 mg/L para o nitrato (expresso como nitrato) e 3 mg/L para o nitrito (expresso como nitrito), para proteção de lactentes contra a metemoglobinemia e o valor provisório de 0,2 mg/L para nitrito para exposição a longo prazo, baseado em estudos com animais que mostraram alterações morfológicas na glândula supra-renal, no coração e pulmões.

6.2. Contaminantes de água e solo e o risco à saúde humana

Dentre as dez substâncias mais freqüentemente encontradas em locais de disposição e liberadas para o meio ambiente têm-se os metais como chumbo, arsênio, mercúrio e cádmio, e os solventes clorados, como

o clorofórmio. Estes contaminantes não serão discutidos individualmente neste capítulo, uma vez que os mecanismos gerais de transporte e mobilidade foram abordados no item 3 e 4 e outros capítulos desse livro discutem a toxicidade de diversos desses compostos.

A presença de substâncias perigosas contaminando vários locais do meio ambiente tem sido fonte de preocupação mundial. A comunidade do entorno e populações mais distantes encontram-se expostas, em geral a baixas concentrações desses contaminantes, através da inalação de partículas ou vapores, pela ingestão de alimentos e água contaminados. Do ponto de vista da Saúde Pública, a contaminação da água é a principal fonte de exposição para a população. Os locais contaminados podem conter um grande número de agentes químicos capazes de promover câncer, desordens ao nível de sistema nervoso central (SNC) e alterações do aparelho reprodutor, dentre outros.

A relação entre a exposição aos contaminantes químicos estudados e seus possíveis efeitos (clínicos e subclínicos) sobre a saúde humana requer estudos epidemiológicos. É difícil, no entanto, estabelecer o binômio causa-efeito. Em geral, os efeitos não são agudos; na maioria das vezes, os efeitos crônicos são subliminares e de difícil detecção.

No ambiente ocupacional é mais fácil se estabelecer o binômio causa – efeito e a sintomatologia decorrente da exposição aguda e crônica às substâncias químicas. Na exposição ambiental, esse binômio, conseqüentemente a avaliação de risco, é difícil de ser determinado em decorrência da complexidade dessa exposição pela concomitância de toxicantes presentes no ar, água, solo e alimentos e dos fatores de confusão: hábito de fumar, uso de álcool, uso médico ou não-médico de fármacos e drogas de abuso.

O dano resultante da presença de substâncias perigosas em determinado local do meio ambiente depende da extensão da contaminação, da possibilidade de contato com a população, das vias de introdução, do número de suscetíveis no entorno – crianças e grávidas, da toxicidade e persistência das substâncias aí presentes. Substâncias de elevada persistência podem provocar efeitos nocivos mesmo quando presentes em baixas concentrações.

Pode haver discrepância entre os achados decorrentes de estudos ocupacionais dos observados na população em geral. Por exemplo, o cromo hexavalente é responsável pela perfuração de septo nasal, ulcerações de pele e câncer pulmonar em trabalhadores expostos. Contrariamente, essas doenças não foram observadas na população residente nas imediações de áreas contaminadas. A forma química, a via de introdução e a concentração podem variar

dependendo das condições do local de disposição e do comportamento da população do entorno, dificultando o estabelecimento do risco nessa exposição.

A população do entorno dos locais de disposição, apesar das limitações dos estudos epidemiológicos aí realizados, apresentou maior prevalência de anomalias cardíacas, cefaléia, fadiga, distúrbios neurológicos, câncer de esôfago, estômago, cólon, reto e bexiga, além de malformações congênitas – de pequenas a moderadas.

Não é só a população do entorno de locais contaminados que se encontra exposta a substâncias perigosas. Os funcionários dos aterros sanitários e industriais também constituem população de risco. Associações positivas foram determinadas entre a exposição no local de trabalho e sérios problemas de saúde, incluindo alterações do humor – ansiedade, depressão e irritabilidade, neurológicas – cefaléia, tontura e letargia, respiratórias – irritação de garganta, tosse e bronquite crônica, dermatológicas e problemas auditivos.

7. BIBLIOGRAFIA

- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*. Syracuse: Department of health & Human Services, 1995.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. *Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine*. Syracuse: Department of health & Human Services, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 518, de 25 de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_518_2004.pdf. Acesso em: 14 mar 2007.
- CAMARGO, M.C.R.; TOLEDO, M.C.F. Avaliação da ingestão de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAS) através da dieta, em diferentes regiões do Brasil. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v.14, n.2, p.23-30, 2001.
- CARDOSO, L.M.N.; CHASIN, A.A.M. *Ecotoxicologia do cádmio e seus compostos*. Salvador: CRA, 2001. (Série Cadernos de Referência Ambiental, 6).
- DOELMAN, P.; EUSACKERS, H.J.P. *Vital soils*. Burlington: Elsevier Science & Technology, 2004.
- FAGLIANO, J.A.; SAVRIN, J.; UDASIN, I.; GOCHFELD, M. Community exposure and medical screening near chromium waste sites in New Jersey. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, v.26, p.S13-S22, 1997.
- FERNÍCOLA, N.A.G.G.; OLIVEIRA, S.S. (Coords.). *Pouentes Orgânicos Persistentes: POPs*. Salvador: CRA, 2002. (Cadernos de Referência Ambiental; v.13).
- GERLBERG, K.H. Health study of New York City department of sanitation landfill employees. *J Occup Med*, v.39, p.1103-1110, 1997.
- HANSEN, H.; De ROSA, C.T.; POHL, H.; FAY, M.; MUMTAZ, M.M. Public Health challenges posed by chemical mixtures. *Environ Health Perspect.*, v.106, suppl 6, p.1271-1280, 1998.
- JURADO, E.; ZALDÍVAR, J.; MARINOV, D.; DACHS, J. Fate of persistent organic pollutants in the water column: Does turbulent mixing matter? *Marine Poll. Bull.*, v.54, p.441-451, 2007.
- LU, X.Q.; HANNA, J.V.; JOHNSON, W.D. Source indicators of humic substances: an elemental composition, solid state ^{13}C CP/MAS NMR and Py-GC/MS study. *Appl. Geochem.*, v.15, p.1019-1033, 2000.
- MAACHI, R.; ABOUSSEUD, M.; CHAABANE, T. Kinetics of biodegradation of petroleum by *Pseudomonas* sp. *Desalination*, v.139, p.367, 2001.
- MCDONALD, S.; BISHOP, A.G.; PRENZLER, P.D.; ROBARDS, K. Analytical chemistry of freshwater humic substances. *Analytica Chimica Acta*, v.527, p.105-124, 2004.
- OLIN, S. ed. *Exposure to contaminants in drinking water: estimating uptake through the skin and by inhalation*. Washington: ILSI - International Life Sciences Institute, Risk Science Institute Working Group, 1998. 232p.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). *Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures*. Paris, 2001.
- OUDO TJ.; MERLIN, F.X.; PINVIDIC, P. Weathering rates of oil components in a bioremediation experiment in estuarine sediments. *Marine Environ. Res.*, v.45, n.2, p.113-125, 1998.
- PAKDEESUSUK, U.; PULAT, M.; HUDDLESTON III, G.M. *Environmental fate evaluation of DDT, Chlordane, Lindane using exposure Analysis Modeling System (EXAMS)*. Clemson University - Environment Engineering & Science, 1998. Disponível em: <http://www.ces.clemson.edu/ees/lec/organochlorine.html>. Acesso em: 04 maio, 2002.
- PAOLIELLO, M.M.B.; CHASIN, A.A.M. *Ecotoxicologia do chumbo e seus compostos*. Salvador: CRA, 2001. (Série Cadernos de Referência Ambiental, 3).
- PAQUIN, P.R.; SANTORE, R.C.; WU, K.B.; KAVVADAS, C.D.; DI TORO, D.M. The biotic ligand model: a model of the acute toxicity of metals to aquatic life. *Environ. Sci. Pol.*, v.3, S175-182, 2000.
- PAQUIN, P.R.; GORSUCH, J.W.; APTE, S.; BATLEY, G.E.; BOWLES, K.C.; CAMPBELL, P.G.C.; DELOS, C.G.; TORO, D.M.; DWYER, R.L.; GALVEZ, F.; GGENSEMER, R.W.; GOSS, G.G.; HOGSTRAND, C.; JANSSEN, C.R.; McGEER, J.C.; NADDY, R.B.; PLAYLE, R.C.; SANTORE, R.C.; SCHNEIDER, U.; STUBBLEFIELD, W.A.; WOOD, C.M.; WU, K.B. The biotic ligand model: an historical overview. *Comp. Biochem. Physiol.*, v.133, p.3-35, 2002.
- PEDROZO, M.F.M.; LIMA, I.V. *Ecotoxicologia do cobre e seus compostos*. Salvador: CRA, 2001. (Série Cadernos de Referência Ambiental, 2).
- PEREIRA NETTO, A.D.; MOREIRA, J.C.; DIAS, A.E.; FERREIRA, L.F.V.; OLIVEIRA, A.; BAREK, J. Avaliação da Contaminação Humana Por Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (Hpas) E Seus Derivados Nitrosados (Nhpas): Uma Revisão Metodológica. *Química Nova*, v.23, n.6, p.765 - 773, 2000.

- REID, B.J.; JONES, K.C.; SEMPLE, K.T. Bioavailability of persistent organic pollutants in soils and sediments: a perspective on mechanisms, consequences and assessment. *Environ. Pollut.*, v.108, p.103-112, 2000.
- ROSATO, Y.B. Biodegradação do petróleo. In: MELO, I.S.; AZEVEDO, J.L. *Microbiologia ambiental*. Jaguariúna: EMBRAPA/CNPMA, 1997. p.308-334.
- SILVA, C.S.; PEDROZO, M.F.M. *Ecotoxicologia do cromo e seus compostos*. Salvador: CRA, 2001. (Série Cadernos de Referência Ambiental, 5).
- TOMINAGA, M.Y.; MIDIO, A.F. Exposição humana a triolometanos presentes em água tratada. *Rev. Saúde Pública*, v.33, n.4, p.413-421, 1999.
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. OFFICE OF EMERGENCY AND REMEDIAL RESPONSE. *Ground Water Cleanup at Superfund Sites*. Washington, 1998. Disponível em: <http://www.epa.gov/superfund/tools/gw/brochure.htm>. Acesso: 6 Dez 2002.
- UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Toxicological Review of Chloroform*. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). October 2001. Washington, DC. Disponível em: <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0025-tr.pdf>. Acesso em: 14 mar 2007.
- van STRAALLEN, N.M. *Ecotoxicology*. In: NIESINK, R.J.; VRIES, J.; HOLLINGER, M.A. *Toxicology*. Boca Raton: New York, 1996.
- WALKER, C.H.; HOPKIN, S.P.; SIBLY, R.M.; PEAKALL, D.B. *Principles of ecotoxicology*. 2.ed. London: Taylor & Francis, 2001.
- WARREN, L.A.; HAACK, E.A. Biogeochemical controls on metal behaviour in freshwater environments. *Earth Sc. Rev.*, v.54, p.261-320, 2001.
- WONG, C.S.C.; LI, X.; THORNTON, I. Urban environmental geochemistry of trace metals. *Environ. Poll.*, v.142, p.1-16, 2006.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Copper*. Geneva: WHO, 1998. (Environmental Health Criteria 200).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for drinking-water quality*. 3.ed. Geneva, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Nitrate and nitrite in Drinking-water*. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons*. Geneva: WHO, 1998. [Environmental Criteria 202].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Trihalomethanes in Drinking-water*. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva, 2005.
- XIA, X.H.; YU, H.; YANG, Z.F.; HUANG, G.H. Biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons in the natural waters of the Yellow River: Effects of high sediment content on biodegradation. *Chemosph.*, v.65, p.457-466, 2006.

Cianobactérias e Microalgas Tóxicas em Ambientes Aquáticos

Paula Kujbida, Vania Rodríguez e Ernani Pinto

SUMÁRIO

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Introdução | 4.1. Saxitoxina |
| 2. Toxinas | 4.2. Dinofisistoxinas |
| 3. Toxinas freqüentes em água doce | 4.3. Ácido domóico |
| 3.1. Hepatotoxinas | 4.4. Brevetoxinas |
| 3.1.1. Microcistinas | 4.5. Ciguatoxinas, gambierol e maitotoxina |
| 3.1.2. Nodularinas | 4.6. Azaspirácidos |
| 3.1.3. Cilindrospermopsinas | 4.7. Lingbiatoxinas |
| 3.2. Neurotoxinas | 4.8. Aplisiatoxinas |
| 3.2.1. Anatoxina-a e homoanatoxina-a | 4.9. Pectenotoxinas |
| 3.2.2. Anatoxina-a(S) | 4.10. Iessotoxinas |
| 3.2.3. Saxitoxina | 5. Regulações e monitoramento |
| 4. Toxinas freqüentes em água marinha | 6. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

A poluição presente nos recursos hídricos, decorrente dos impactos antrópicos, tem delimitado a qualidade e, conseqüentemente, a utilização das águas para o abastecimento público, ocasionando sérios problemas à saúde humana e ao meio ambiente. Uma conseqüência da poluição das águas é o fenômeno de eutrofização, com o decorrente aparecimento de florações de cianobactérias e microalgas em águas doce e marinha. Esses microrganismos fotossintetizantes são importantes ecologicamente como constituintes do fitoplâncton, seja marinho ou dulcícola, ocupando a posição de produtores primários nas cadeias alimentares.

A eutrofização de cursos de água é o processo que resulta no aumento de nutrientes essenciais para o fitoplâncton e plantas aquáticas superiores, principalmente nitrogênio, fósforo, potássio, carbono e ferro. Como desencadeadores da eutrofização natural podem ser citados os nutrientes trazidos pelas chuvas e águas superficiais, que erodem e lavam a superfície terrestre.

No entanto, a atividade antropogênica promove a chamada eutrofização artificial, também chamada eutrofização acelerada ou antrópica, como excessivas descargas de esgotos domésticos e industriais, abusiva utilização de adubos químicos, estrume e rejeitos de efluentes de agroindústrias, além da aquicultura. À medida que o tempo passa, esses nutrientes se acumulam em ambientes aquáticos, havendo, então, o desenvolvimento cada vez maior das populações de fitoplâncton. As florações de cianobactérias e microalgas podem causar gosto e odor desagradáveis na água em razão da presença de geosmina e 2-metilisoborneol, além de alterar o equilíbrio ecológico do ecossistema aquático. Outro problema, entretanto, está no fato de algumas espécies serem produtoras de toxinas extremamente potentes, atingindo um conjunto de organismos muito além daqueles presentes nas comunidades aquáticas. A ocorrência dessas florações tóxicas não se restringe a locais específicos, prova disso é a diversidade de países nos quais sua presença tem sido documentada.

Entre os principais gêneros de cianobactérias produtoras de toxinas em reservatórios de água doce estão: *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Cylindrospermopsis*, *Microcystis*, *Nodularia*, *Nostoc* e *Oscillatoria* (conhecida também como *Planktothrix*). Em ambiente marinho, as principais microalgas tóxicas são alguns gêneros de dinoflagelados (*Akashiwo*, *Ale-*

xandrium, *Dinophysis*, *Gambierdiscus*, *Gonyaulax*, *Gymnodinium*, *Karenia* e *Noctiluca*) e diatomáceas (*Pseudo-nitzschia*), além de cianobactérias (*Lyngbya* e *Tricodesmium*).

A eutrofização dos ecossistemas costeiros pode resultar em florações de espécies de fitoplâncton que mudam a cor da superfície da água do mar. As primeiras florações reportadas foram de dinoflagelados marinhos, ricos em pigmento vermelho carotenóide peridina, daí o nome "maré-vermelha". Apesar do nome, a coloração da água se difere dependendo da espécie causadora. A cianobactéria *Tricodesmium erythraeum* e o dinoflagelado *Noctiluca scintillans* são espécies que realmente deixam manchas vermelhas na superfície da água. Mas a mudança de cor pode ser para marrom, marrom escuro ou verde, dependendo do pigmento da espécie. A maré-vermelha causa formação de espuma, lodo e morte maciça de peixes e invertebrados por depleção de oxigênio. Esse impacto ao ecossistema prejudica o turismo e as atividades recreacionais e pesqueiras. Além disso, aproximadamente 27% dos microrganismos causadores de maré-vermelha são capazes de produzir toxinas, as quais podem ser bioacumuladas por moluscos bivalves sem esses manifestarem sinais visíveis, mas na quantidade suficiente para causar graves danos à saúde humana, até mesmo a morte, ao serem consumidos.

2. TOXINAS

As toxinas produzidas por cianobactérias e microalgas são consideradas produtos do metabolismo secundário e podem permanecer no interior da célula ou serem liberadas para o meio. Existe uma hipótese de que teriam a finalidade de conferir vantagens na competição (alelopatia) com outras cianobactérias e microalgas (o que explicaria o domínio das espécies tóxicas em ambientes eutrofizados), ou na defesa, já que essas toxinas inibem a predação desses microrganismos pelo zooplâncton. Essas toxinas podem também causar efeito deletério em tecidos e células de animais superiores e, portanto, impacto para a saúde humana.

Os mecanismos de ação de toxinas produzidas por cianobactérias e microalgas são diversos, podendo ser hepatotóxicos, neurotóxicos, dermatotóxicos, irritantes do sistema gastrointestinal (GTI), inibidores de síntese de proteínas, promotores de tumor ou produtores de alteração no sistema imune. Devido ao possível uso indevido em atividades bioterroristas, há sérias restrições na venda e transporte dos pa-

drões dessas toxinas, o que dificulta a realização de estudos mais abrangentes.

O primeiro relato de morte de animais causada por floração de cianobactérias ocorreu em 1878, no sul da Austrália, onde ovelhas, cavalos e cães foram intoxicados após beberem água de um lago eutrofizado. Já o consumo humano de molusco bivalve

marinho contaminado com toxinas de microalgas foi reportado pela primeira vez em 1946, em Portugal, com 100 vítimas, incluindo seis óbitos de crianças.

3. TOXINAS FREQUENTES EM ÁGUA DOCE

3.1. Hepatotoxinas

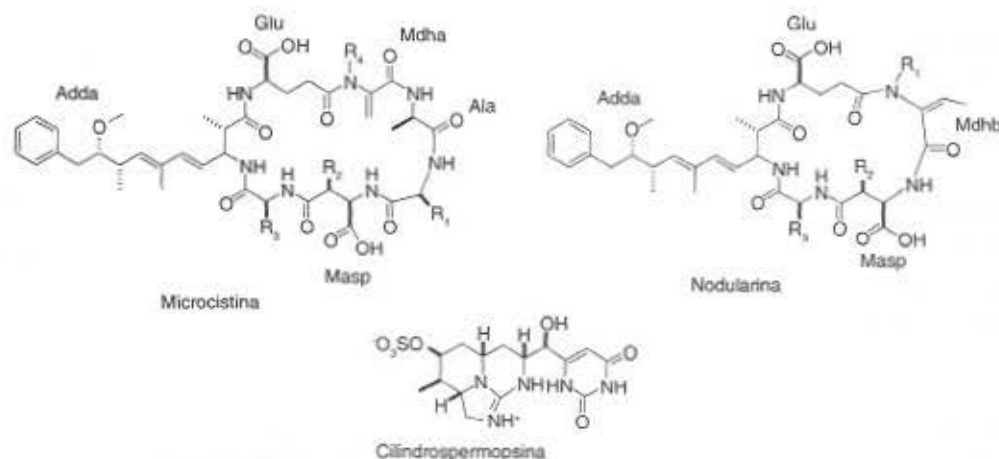


Figura 1. Estruturas químicas gerais das principais hepatotoxinas produzidas por cianobactérias. A MC-LR, a microcistina mais estudada, contém os aminoácidos leucina (L) e arginina (R) nas posições R₁ e R₂, respectivamente, e CH₃ nas posições R₃ e R₄. A nodularina mais comum apresenta na posição R₁ e R₂ o grupamento CH₃ e o aminoácido arginina na posição R₃.

3.1.1. Microcistinas

As microcistinas (MC) são heptapeptídeos monocíclicos (Figura 1), com peso molecular médio de 1.000 Da. Por conveniência e para facilitar a nomenclatura, foi sugerido que a numeração dos 7 aminoácidos se iniciasse com a alanina. A estrutura das microcistinas envolvem cinco aminoácidos praticamente invariáveis, D-alanina (aminoácido 1), ácido D-metilaspártico (aminoácido 3), Adda (ácido 3-amino-9-metóxi-2,6,8-trimetil-10-fenil-4,6-dienóico) (aminoácido 5), ácido D-glutâmico (aminoácido 6) e N-metildeidroalanina (posição 7); e também por dois aminoácidos variáveis, nas posições 2 e/ou 4, os quais normalmente são L-aminoácidos. Há também variantes com desmetilação nos aminoácidos das posições 3 e/ou 7.

Devido à presença de ácidos carboxílicos livres em suas estruturas, e à freqüente presença de arginina com uma cadeia livre nas posições 2 e 4, as MC são moléculas relativamente polares. Elas são nomeadas de acordo com os dois L-aminoácidos variáveis nas posições R₁ e R₂. Atualmente há quase 80 variantes de MC identificadas, as quais apresentam diferenças em suas toxicidades. Alguns resultados de avaliação comparativa de toxicidade (estudos bioquímicos e

histológicos), entre as três mais predominantes MC em ambientes eutrofizados, em camundongo, mostraram que a MC-LR causa maior toxicidade do que MC-RR e MC-YR.

MC são toxinas produzidas por espécies de vários gêneros de cianobactérias, incluindo *Microcystis*, *Oscillatoria* (*Planktothrix*), *Anabaena*, *Nostoc*, *Anabaenopsis* e *Hapalosiphon*.

Muitos estudos de mecanismos de ação têm sido conduzidos para caracterizar os aspectos toxicológicos das MC. Esses estudos incluem investigações *in vivo* em animais de laboratório, estudos *in situ* em sistemas de órgão isolados e ensaios *in vitro* em preparações de células isoladas.

Estudos realizados com animais de laboratório, por administração de MC por via oral (v.o.) ou intraperitonal (i.p.), demonstraram que o fígado é o órgão alvo primário para toxicidade das MC. Esses estudos sugeriram que a especificidade das MC por esse órgão está diretamente relacionada à habilidade limitada das MC de atravessarem membranas celulares na ausência de um sistema de transporte ativo, tal como o transportador de ácido biliar em hepatócitos.

É bem conhecido que as MC são altamente hepatotóxicas. O aspecto de intoxicação aguda foi ex-

tensivamente estudado tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Os danos às células hepáticas incluem desorganização de citoesqueleto, peroxidação lipídica, perda de integridade de membrana, fragmentação de DNA, apoptose, dilaceração celular, necrose e sangramento intra-hepático, os quais podem levar à morte de organismos por choque hemorrágico. Além da inibição de proteínas fosfatases (PP) 1 e 2A, evidências sugerem que o estresse oxidativo também pode ter importância na patogênese da toxicidade de MC, além destas toxinas serem potentes promotoras de tumor.

A MC-LR é um inibidor das PP serina/treonina 1 e 2A tanto *in vitro* quanto *in vivo*, com IC_{50} de 0,1 – 1 nM. As PP têm importante papel na manutenção da homeostase celular. A inibição da atividade dessas enzimas pelas MC é resultado de uma interação não-covalente inicial, mediada pelo Adda hidrofóbico da MC com a parte apolar do triptofano da enzima. Uma interação adicional é a ligação covalente do α,β -carbonil insaturado do resíduo de metilaldeídoalanina (Mda) da MC com o grupamento tiol da cisteína-273 da PP1 (Cys-266 na PP2A) por adição de Michael.

A inibição dessas proteínas tem efeitos dualistas nas células expostas às MC, resultando tanto em aumento de apoptose, quanto em proliferação celular. A apoptose observada em altas doses ($\geq 32 \mu\text{g/kg}$ *in vivo*; $\geq 10 \text{ nM}$ *in vitro*) é resultado da hipóxia causada por obstrução do fluxo sanguíneo para os tecidos hepáticos. Já em baixas doses ($\leq 20 \mu\text{g/kg}$ *in vivo*; $\leq 1 \text{ nM}$ *in vitro*), é possível que a promoção de tumor seja observada, via sinalização de MAPK, a qual estimula aumento da fosforilação de proteínas-alvo, tais como proteínas supressoras de tumor, podendo conduzir para proliferação celular e processos carcinogênicos.

Um estudo recente mostrou, por comparação de valores de DL_{50} (ensaio de toxicidade) e de valores de IC_{50} (ensaio de inibição de PP-1 e PP-2A) de oito MC (MC-LR, -FR, -WR, -RR, [Asp³]MC-FR, -WR, -RR e [Dha³]MC-RR) em camundongo, que a inibição de PP-2A pode ter maior função na indução de toxicidade aguda a esse roedor por MC do que a PP-1. Além disso, esse trabalho também concluiu que a substituição do aminoácido na segunda posição de MC tem grande influência na inibição da PP. Concluiu, ainda, que a desmetilação do sétimo aminoácido (metilaldeídoalanina) diminui a atividade inibitória das PP. Já a desmetilação no terceiro aminoácido (metilaspártato) tem pequena influência na inibição da PP-2A; no entanto, pode reduzir essa atividade em PP-1 comparada a outras substituições ou modificações dessas toxinas.

Evidências sugerem que, além da inibição de PP, o estresse oxidativo também tem importância na

patogênese das MC. As MC podem induzir a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), as quais incluem radicais superóxido, hidroxila e radicais de compostos orgânicos celulares, causando peroxidação de lipídeos e oxidação de proteínas e DNA. Estudos mostraram que a geração dessas ERO está relacionada ao dano hepático induzido por MC. Foi demonstrado que a MC-LR induz a produção de ERO e alteração na concentração intracelular de glutatona em cultura primária de hepatócitos de ratos. Foi sugerido também que a formação dessas espécies teria uma função importante no rompimento da organização do citoesqueleto e conseqüente hepatotoxicidade. As MC aumentam o estresse oxidativo levando à morte celular porque, além dessas hepatotoxinas exaurirem glutatona, levando ao dano oxidativo e morte celular, elas podem aumentar a produção de ERO pela ruptura da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. A ruptura leva à transição de permeabilidade de membrana e, conseqüentemente, à ativação de calpaína e proteína quinase II dependente de calmodulina/ Ca^{2+} , resultando assim em apoptose de hepatócitos. Algumas informações recentes mostraram que a MC-LR pode regular positivamente a expressão de p53 e do gene antiapoptótico bcl-2 *in vivo* e *in vitro*.

Quanto à terapêutica, rifampicina e ciclosporina A demonstraram sucesso quando administradas experimentalmente, antes ou junto das MC, para prevenir hepatotoxicidade em animais de laboratório. Em outro estudo, foi observado que a adição de antioxidantes, como vitamina E, silimarina, glutatona e superóxido dismutase, previne o colapso do citoesqueleto causado por essas toxinas. Foi demonstrado ainda que as vitaminas C e E podem inibir eficientemente a geração de ERO em fígado de camundongo. Assim, foi sugerido que estas vitaminas podem proteger o organismo contra os danos hepáticos induzidos por essas hepatotoxinas. Dessa forma, como o estresse oxidativo severo pode contribuir para a toxicidade aguda induzida por MC, o efeito dessas vitaminas pode promover uma nova solução terapêutica.

O estresse oxidativo gerado pelas MC também induz degradação oxidativa de DNA. A fragmentação de DNA pode ser iniciada com a oxidação de purinas que não são reparadas posteriormente, e que provocam quebra da fita de DNA. Além disso, a oxidação de DNA resulta na formação de 8-oxo-7,8-diidro-2-desoxiguanosina (8-OhdG). Foi sugerido que exposição crônica à MC-LR pode causar genotoxicidade e carcinogenicidade mediada por ERO. Tratamento com MC-LR induz dano ao DNA em células HepG2, tendo sido detectados adutos de bases nitrogenadas, como 8-OhdG, em hepatócitos de rato *in vitro* e *in vivo*.

Há evidências de que as MC são tóxicas agudamente para animais e humanos com DL_{50} entre 50 (MC-LR) e 600 (MC-RR) $\mu\text{g. kg}^{-1}$ de peso corpóreo (p.c.), após injeção i.p. em camundongo.

A DL_{50} obtida por via oral (v.o.) em camundongo, administrada por gavagem (5.000 $\mu\text{g. kg}^{-1}$ de p.c.), é aproximadamente 100 vezes superior do que a DL_{50} por via i.p. Não há evidência de hidrólise de MC por peptidases estomacais, sendo evidente a quantidade significativa dessas toxinas que são absorvidas no intestino. Similarmente, a DL_{50} por v.o. de extratos de *Microcystis* em camundongo foi de 50 a 170 vezes maior que a i.p. dos mesmos extratos.

A probabilidade de intoxicação humana por MC aumenta com a alta densidade de proliferação e lise de cianobactérias produtoras dessa toxina. A intoxicação por MC envolve principalmente as seguintes rotas e origem da toxina: (i) pelo consumo de água, alimento ou suplemento alimentar contaminados pela MC, especialmente se a superfície dos corpos de água é usada; (ii) durante o uso recreacional de corpos de água, o qual pode conter grande desenvolvimento de cianobactérias; (iii) por hemodiálise, se a água usada no preparo da solução de diálise não for purificada adequadamente.

Os sintomas causados por MC podem incluir náusea/vômito, fraqueza, irritação de pele, gastroenterite, pneumonia e hepatenterite. O caso de intoxicação fatal mais conhecido foi o de pacientes contaminados numa clínica de hemodiálise. Essa tragédia ocorreu no Brasil em 1996, em Caruaru-Pernambuco, e foi denominada "Síndrome de Caruaru". Os pacientes sofreram dano hepático e GTI, sendo que 76 dos 131 intoxicados morreram em até 20 meses. As hepatotoxinas MC e cilindroespermopsina foram detectadas em amostras de fígado dos pacientes que morreram.

As consequências da exposição crônica a baixas concentrações de MC são discutíveis, pois os mecanismos envolvidos na acumulação, biotransformação e excreção dessas toxinas ainda não foram totalmente elucidados. Porém, o principal problema levantado é a capacidade desses heptapeptídeos cíclicos de promover tumor. Estudos epidemiológicos encontraram correlação entre a alta incidência de câncer de fígado primário na China e o consumo de água superficial não tratada (contaminada por MC), em combinação com o consumo de cereais contaminados por um hepatocarcinogênio, a micotoxina aflatoxina B₁. Em um estudo similar, na Flórida, foi encontrado elevado risco de carcinoma hepatocelular primário em consumidores de água proveniente de estações de tratamento de água superficial, com-

parado com as áreas de onde a água tratada para consumo era de origem subterrânea. Além disso, a intoxicação pode ser originada por bioacumulação em seres aquáticos de consumo humano, principalmente peixes ou moluscos criados em água contaminada com cianobactéria, e também em vegetais irrigados com água contendo cianotoxinas. Nenhum risco de intoxicação para humanos parece existir via bioacumulação em gado alimentado com cianobactérias como contaminante, quer seja pelo consumo de carne ou de leite.

3.1.2. Nodularinas

As nodularinas (NOD) são pentapeptídeos monocíclicos (Figura 1), com peso molecular médio de 834 Da. Suas estruturas químicas são formadas por dois aminoácidos praticamente invariáveis: D-glutamato (posição 4) e ácido 2-metilamino-2-desidrobutilico (posição 5); e também por três aminoácidos variantes nas posições 1, 2 e 3; os quais normalmente são D-ácido eritro- β -metilaspártico (posição 1), L-arginina (posição 2) e Adda (posição 3). As duas variantes de NOD encontradas na natureza são provenientes de desmetilações dos aminoácidos das posições 1 e 3, a NOD-Har (a qual possui homocisteína ao invés de arginina), além da NOD atóxica, que possui 6Z-estereoisômero do Adda. Moturina, uma toxina análoga da NOD encontrada na esponja marinha *Theonella swinhoei*, se difere da NOD somente pela troca do aminoácido polar L-arginina pelo hidrofóbico L-valina. Acredita-se que a moturina seja também uma cianotoxina, visto que essa esponja tem relação de simbiose com cianobactérias.

As NOD são produzidas somente pela cianobactéria de água salobra *Nodularia spumigena*. Exceto a NOD-Har, a qual foi isolada da *Nodularia* PCC7804.

O mecanismo de hepatotoxicidade das NOD é muito similar ao das MC. Porém, na inibição de PP há somente a interação não-covalente inicial (Adda da NOD com triptofano da enzima). Indução de danos oxidativos (*in vitro* e *in vivo*) também foi observada. Sabe-se também que as NOD são imunotóxicas, pois inibem linfoproliferação (*in vitro*) e diminuem a resposta imune humoral (*in vivo*).

Há evidências de que as NOD são agudamente tóxicas para animais, após injeção i.p., com DL_{50} entre 30-50 $\mu\text{g. kg}^{-1}$ de p.c. (e de 70 $\mu\text{g. kg}^{-1}$ de p.c. para NOD-Har). Foi observado também, em experimentação animal, que após exposição crônica a baixas doses, as NOD podem promover tumor hepático. Porém, não há relatos de intoxicação de humanos após consumo de *N. spumigena*.

3.1.3. Cilindrospermopsinas

As cilindrospermopsinas (CYN) são alcalóides tricíclicos (Figura 1), com peso molecular médio de 415 Da, os quais são formados pela ligação de uma guanidina tricíclica com hidroximetiluracil. As variantes de CYN conhecidas são: demetoxi-CYN, deoxi-CYN e 7-epi-CYN.

As cianobactérias produtoras de CYN são as *Cylindrospermopsis rasciborskii*, *Aphanizomenon ovalisporum*, *A. bergii* e *Umezakia natans*. No Brasil, foi detectada a produção da neurotoxina saxitoxina, ao invés de CYN, pela *C. rasciborskii*. Sabe-se que essa cianobactéria pode produzir também um análogo atóxico da CYN, a desoxi-CYN.

As CYN são citotoxinas que bloqueiam irreversivelmente a síntese de proteína, sendo os primeiros sintomas clínicos de intoxicação a falências hepática e a renal. O fígado é o órgão-alvo dessas cianotoxinas, com quatro fases consecutivas de mudanças patológicas hepáticas: inibição de síntese de proteína, proliferação de membrana, acúmulo de lipídeo e morte celular. Pela v.o., CYN podem causar gastroenterites pelos danos ao revestimento intestinal, hepatite por danos aos hepatócitos, mau funcionamento renal por danos aos rins e hemorragia por danos aos vasos sanguíneos.

Há evidências de que as CYN são agudamente tóxicas para animais, com DL_{50} entre $2.100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de p.c., após injeção i.p. em camundongo. Para 7-epi-CYN é de $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de p.c. Na Austrália, em 1979, 140 crianças e 10 adultos receberam tratamento hospitalar, por terem adquirido uma gastroenterite inusitada, após beberem água de um reservatório com floração de *C. rasciborskii*. As modificações celulares dessas vítimas foram muito semelhantes às obtidas nos estudos com animais de laboratório intoxicados por CYN.

3.2. Neurotoxinas

3.2.1. Anatoxina-a e homoanatoxina-a

A anatoxina-a (ANA-a) é um alcalóide de baixo peso molecular (165 Da), que apresenta um anel heterocíclico nitrogenado (2-acetil-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-eno), pK_a de 9,4 e é análoga a cocaína. Essa toxina se decompõe em condições alcalinas, sendo sua destruição acelerada pela luz solar. O seu homólogo (179 Da), homoanatoxina-a (homoANA-a), tem um grupo propionil no carbono 2 no lugar do grupo acetil da anatoxina-a, mas as toxicidades de ambas são similares. As estruturas químicas dessas toxinas estão na Figura 2.

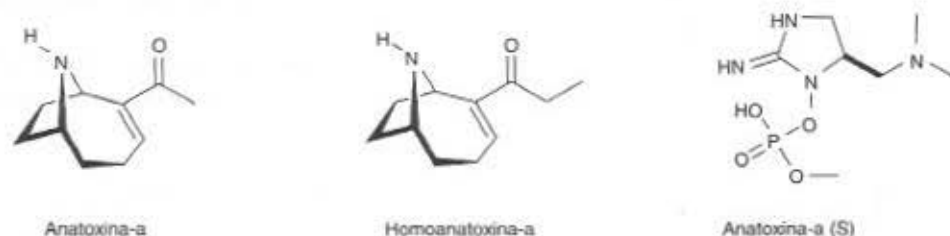


Figura 2. Estruturas químicas das toxinas: anatoxina-a, homoanatoxina-a e anatoxina-a(S).

A toxina ANA-a é produzida principalmente pelas cianobactérias *Anabaena* sp. (*A. flos-aquae*, *A. spiroides*, *A. circinalis*, *A. planktonica*), *Aphanizomenon* sp., *Cylindrospermum* sp. e *Oscillatoria* sp. Já a homo ANA-a, pelas cianobactérias *Planktothrix formosa* e *Raphidiopsis mediterranea*.

AANA-a e a homoANA-a, agentes bloqueadores neuromusculares, agem como potente agonistas nicotínicos, pois se ligam irreversivelmente ao receptor nicotínico da acetilcolina na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular, resultando num influxo de Na^+ e produzindo despolarização local suficiente para abrir canais de Na^+ e Ca^{2+} . Como resultado dessa despolarização há bloqueio da transmissão elétrica. Assim, doses altas de ANA-a podem levar à paralisia muscular e, no caso dos músculos respiratórios serem comprometidos, pode ocorrer asfixia,

pois o abastecimento de oxigênio é interrompido e as funções cerebrais são afetadas, causando principalmente convulsões seguidas de sufocação.

O tempo da ANA-a causar a morte varia de minutos a poucas horas, dependendo da espécie, da quantidade de toxina ingerida e da quantidade de alimento no estômago. Sinais clínicos de intoxicação seguem uma progressão de fasciculações musculares, movimentos diminuídos, respiração abdominal, cianose, convulsões e morte.

3.2.2. Anatoxina-a(S)

A anatoxina-a(S) (ANA-a(S)), diferente química e fisiologicamente das outras anatoxinas, é um éster metílico da N-hidroxi guanidina fosfato (Figura 2), de massa molecular de 252 Da. Ainda não foram en-

contradas variações estruturais da ANA- α (S). Com relação a sua estabilidade, durante o armazenamento (a 3 °C ou até mesmo a -20 °C), e especialmente em solução alcalina, a ANA- α (S) perde facilmente o grupo monometil-fosfato, o qual é substituído por um grupo hidroxila que pode ser derivatizado a hidrogênio por hidrogenação catalítica (paládio-carbono em metal). Portanto, a ANA- α (S) é mais estável em condições neutras e ácidas. Com relação à biossíntese, sabe-se que todos os carbonos de sua estrutura são derivados de aminoácidos e da (2S, 4S)-4-hidroxiarginina.

As cianobactérias *Anabaena* sp. (*A. flos-aquae* e *A. lemmermannii*) são as principais produtoras de ANA- α (S).

A ANA- α (S) é o único inibidor irreversível de acetilcolinesterase de ocorrência natural, a qual bloqueia a atividade dessa enzima de modo análogo aos praguicidas organofosforados sintéticos, com capacidade inibitória comparável ao paraoxon. A inibição da colinesterase impede a hidrólise da acetilcolina, induzindo excessiva estimulação colinérgica e abertura dos canais iônicos até provocar a exaustão do músculo. Foi verificado que a ANA- α (S) é incapaz de inibir a acetilcolinesterase cerebral, concluindo-se, portanto, que essa cianotoxina não atravessa a barreira hematoencefálica, além de apresentar baixa bioacumulação e baixa permanência em células adiposas e membranas celulares. Ademais, esse

composto é muito mais solúvel em água do que os organofosforados sintéticos.

O "S" do nome, ANA- α (S), deriva da excessiva salivagem viscosa observada em camundongos tratados com esta cianotoxina. Foram observados os seguintes sintomas neurológicos após intoxicação aguda com ANA- α (S) nesses animais: fraqueza muscular, dificuldade para respirar (dispnéia) e convulsões antes da morte, que geralmente acontece por parada respiratória. Um fato muito importante do ponto de vista clínico é que a inibição da acetilcolinesterase produzida pela ANA- α (S) não pode ser revertida por oximas.

3.2.3. Saxitoxina

Saxitoxina (STX) e seus análogos (Figura 3), tetraidropurinas hidrossolúveis, são um grupo de toxinas alcalóides. Essas toxinas estão divididas em quatro grupos: (i) carbamato (STX, neoSTX e goniatoxinas (GNTX1-4), (ii) N-sulfo-carbamóil (GNTX5-6, C1-4), (iii) decarbamóil (dc-) (dcSTX, dcneoSTX, dcGNTX1-4) e (iv) desoxicarbamóil (do-) (doSTX, doneoSTX, doGNTX1-4). O grupo cetona diidróxi ou hidratado no anel 5 é essencial para a toxicidade dessas toxinas, a qual pode ser eliminada por uma redução catalítica desse grupo com hidrogênio, formando um grupo monoidróxi. Com exceção dos componentes do N-sulfo-carbamóil, essas toxinas são termoestáveis em pH ácido, mas instáveis e facilmente oxidadas em pH alcalino.

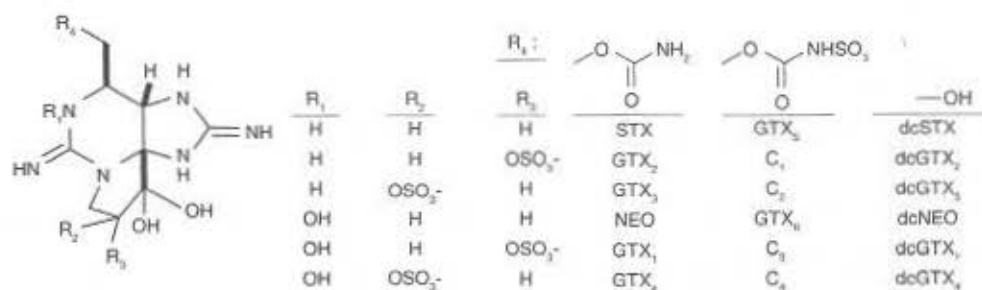


Figura 3. Estrutura química da saxitoxina e seus análogos.

A STX e seus análogos, em ambiente de água doce, são produzidos principalmente pelas cianobactérias *Aphanizomenon flos-aquae*, *Anabaena circinalis*, *Lyngbya wollei* e *Cylindrospermopsis raciborskii*.

Essas toxinas apresentam o mesmo mecanismo de ação da tetrodotoxina (produzida pelo peixe-balão ou baiacu), as quais se ligam seletivamente e com alta afinidade ao sítio 1 dos canais de sódio voltagem-dependente de muitas membranas excitáveis e, conseqüentemente, bloqueiam a geração e propa-

gação de potenciais de ação em nervos e fibras de músculos esquelético e cardíaco. Esse bloqueio da transmissão nervosa induz paralisia muscular.

Nos bivalves podem ser encontrados vários tipos de toxinas, dependendo da espécie de alga ingerida por esses moluscos. O grupo carbamato é o que apresenta toxicidade mais elevada, sendo a STX a toxina mais potente (a dose oral fatal para humanos é de 1-4 mg), seguido pelo grupo decarbamóil e o grupo N-sulfocarbamóil. As toxinas pertencentes a

esse último grupo, que apresentam baixa toxicidade, são largamente convertidas em carbamatos por bio-transformações que os bivalves realizam.

A STX e seus análogos são responsáveis pela intoxicação paralisante por consumo de mariscos (PSP – *Paralytic Shellfish Poisoning*). Os sintomas iniciais dessa intoxicação normalmente ocorrem de 30 minutos a 3 horas após ingestão de alimentos contaminados e se caracterizam por dormência nos lábios, gengivas e língua. Depois, os mesmos sintomas ocorrem também nas extremidades dos dedos das mãos e pés. Em intoxicações mais severas ocorre fraqueza muscular pela progressão de dormência para os braços, pernas e pescoço, além de dificuldade respiratória acentuada. Pode ocorrer morte por paralisia respiratória em poucos minutos ou até em algumas horas. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda para ser efetivo tem que ser rápido (a meia-vida dessas toxinas é curta; cerca de 90 min.), com hospitalização e suporte ventilatório. Além dos sintomas neurológicos, algumas vítimas também têm náuseas, vômitos e diarreia.

Em 1987, na Guatemala, ocorreram 187 casos de PSP e 26 mortes após consumo de sopa de mariscos (*Amphichaena kindermani*). O número de óbitos foi maior entre crianças (50%) do que entre adultos (7%).

Apesar dessas toxinas já terem sido isoladas de peixes e bivalves de aquicultura dulcícola, não há relatos de PSP por ingestão de animais de água doce contaminados.

4. TOXINAS FREQUENTES EM ÁGUA MARINHA

4.1. Saxitoxina

Os principais organismos produtores de STX e seus análogos em água marinha são os dinoflagelados *Alexandrium catenella*, *A. coarctatum*, *A. fundyense*, *A. fraterculus*, *A. leei*, *A. minutum*, *A. tamarense*, *Gymnodinium catenatum* e *Pyrodinium bahamense* var. *compressum*.

A estrutura química (Figura 3), as propriedades, o mecanismo de ação e os estudos toxicológicos dessas toxinas foram descritos anteriormente.

4.2. Dinofisistoxinas

Dinofisistoxinas (DTX) são poliésteres lipofílicos (Figura 4), com peso molecular de 818,5 para DTX1 e 804,5 para DTX2. Possuem estrutura química semelhante a do ácido ocadáico (AO), uma toxina isolada das esponjas marinhas *Halichondria okadai* e *H. melanodocia*. A DTX1 é a 35(S)-metil AO.

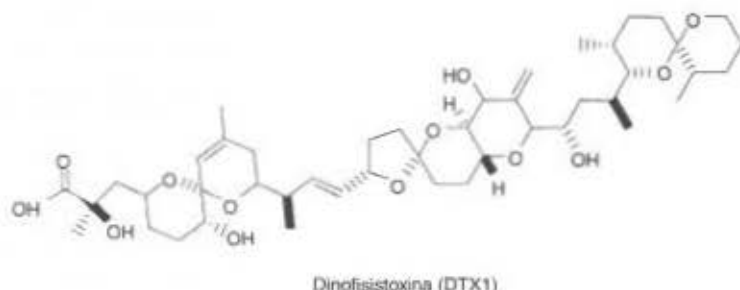


Figura 4. Estrutura química da dinofisistoxina (DTX1).

As DTX são produzidas pelas espécies de dinoflagelados: *Dinophysis acuta*, *D. acuminata*, *D. caudata*, *D. fortii*, *D. norvegica*, *D. mitra*, *D. rotundata*, *D. sacculus* e *Prorocentrum lima*.

O AO e as DTX causam diarreia por ativarem a contração do músculo liso, pela inibição das PP1 e PP2A – duas das maiores proteínas fosfatases presentes no citosol de células de mamíferos que desfosforilizam resíduos de serina e treonina. Como consequência, a hiperfosforilação das proteínas que controlam a secreção de sódio por células intestinais e do citoesqueleto ou partes juncionais que regulam

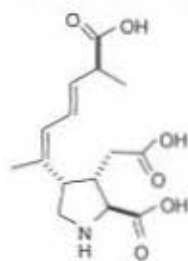
a permeabilidade do soluto é favorecida, causando liberação de sódio e subsequente perda passiva de fluidos, que caracteriza o episódio de diarreia. Sabe-se que o grupo carboxila livre da molécula dessas toxinas é essencial para essa atividade; assim, ésteres de metila e de dióis não inibem PP.

Essas toxinas são responsáveis pela intoxicação diarreica por consumo de mariscos (DSP – *Diarrhetic Shellfish Poisoning*). O primeiro surto de intoxicações ocorreu em 1976, quando foi afastada definitivamente a hipótese de contaminação bacteriana nos mexilhões consumidos. A Europa é uma das res-

giões mundialmente mais afetadas pela DSP, sendo o AO a principal toxina implicada, seguida da DTX1 e DTX2. O AO e as DTX são acumuladas em tecido adiposo de moluscos bivalves, principalmente no hepatopâncreas. A dose letal (DL_{50}) de toxinas causadoras de DSP após injeção i.p. em camundongos é de 200 mg/kg. Em intoxicações agudas, os sintomas gastrointestinais (diarreia, náusea, vômitos e dor abdominal) podem surgir entre 30 minutos a 3 horas até as 24 horas seguintes à ingestão de alimentos contaminados com as toxinas, e a frequência pode ser de 10 a 20 vezes por dia nos casos graves. Os sintomas cessam ao fim de três dias. A dose mínima estimada para causar diarreia em adultos é de 40 µg para AO e 36 µg para DTX1. Há evidências de que animais e humanos expostos cronicamente a toxinas causadoras de DSP possam desenvolver câncer, pois essas toxinas são potentes promotoras de tumor.

4.3. Ácido domóico

Ácido domóico (AD) é um ácido tricarboxílico (Figura 5) cristalino, solúvel em água, com peso molecular de 311,14 Da. Embora o AD seja o principal congêneres presente na natureza, há também o 5'-epi-AD e três isômeros geométricos (ácidos isodomóicos D, E e F).



Ácido Domóico

Figura 5. Estrutura química do ácido domóico.

O AD e seus congêneres são produzidos pelas espécies de diatomáceas: *Pseudo-nitzschia australis*, *P. delicatissima*, *P. multiseriata*, *P. pseudodelicatissima*, *P. pungens* e *P. sericata*. AD é produzido também por algumas macroalgas vermelhas, como a *Chondria armata*.

Essa toxina é um neurotransmissor excitatório que potencializa o efeito de aminoácidos excitatórios naturais, como o glutamato. O AD age no sistema nervoso central por possuir alta afinidade com os receptores do glutamato, causando despolarização da membrana pós-sináptica de células neuronais, por abrir canais de membranas permeáveis ao Na^+ e levar ao influxo desse íon, com subseqüentes rupturas celulares.

O AD é responsável pela intoxicação amnésica causada por consumo de mariscos (ASP – *Amnesic Shellfish Poisoning*). O primeiro incidente humano de ASP ocorreu em 1987, quando no mínimo 107 pessoas foram intoxicadas após consumirem mexilhões oriundos da costa nordeste do Canadá, tendo sido registrada a morte de três idosos. Em intoxicação aguda, as vítimas de ASP, 15 minutos após o consumo de mexilhões contaminados com AD, apresentam sintomas GTI (náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia) e neurológicos (perda de memória temporária, da qual advém o nome desta intoxicação). Existe uma associação entre perda de memória e idade: os pacientes com menos de 40 anos tiveram predominantemente diarreia e os acima de 50 anos tiveram perda de memória. Em casos de intoxicações severas é descrita a ocorrência de confusão, mudez, disfunção autonômica, perda de respostas a estímulos de dor e choro descontrolado ou agressividade; às vezes levando ao coma e à morte, como há casos com pacientes idosos. Em 1991, na Califórnia, pelicanos e cormorões morreram pela ingestão de peixes herbívoros contaminados por essa toxina, como a anchova que, aparentemente, não foram afetados pelo AD.

4.4. Brevetoxinas

Brevetoxinas (BTX) são poliésteres cíclicos metilados (Figura 6), formados por 10 ou 11 anéis poliésteres, com peso molecular médio de 900 Da. Há dois tipos de BTX: a tipo A (PbTx-1), formada por uma cadeia flexível de 10 anéis fundidos (de cinco a nove ligações cada), e a tipo B (PbTx-2), formada por uma cadeia rígida de 11 anéis fundidos (oito anéis hexaméricos, dois heptaméricos e um octamérico). A PbTx-2 é a BTX mais prevalente na natureza. Todos os outros análogos conhecidos são baseados em alterações de cadeia lateral, epoxidação pela ligação dupla no H do anel de PbTx-2, ou derivação na hidroxila do C-37 em PbTx-2.

As BTX são produzidas por espécies do dinoflagelado *Karenia* (antigamente conhecido como *Ptychodiscus* e *Gymnodinium*): *Karenia brevis*, *K. papilionacea*, *K. selliformis* e *K. bicuneiformis brevis*.

Essas toxinas são neurotóxicas por ativarem persistentemente canais de sódio voltagem-dependente, originando descarga elétrica contínua. As BTX mantêm esses canais abertos, levando a um influxo permanente de íons Na^+ pela membrana celular e causando despolarização prolongada. A série de eventos tipicamente registrados em animais sofrendo envenenamento por BTX inclui hiper-excitabilidade dos tecidos excitáveis, seguida por convulsões, paralisias e morte.

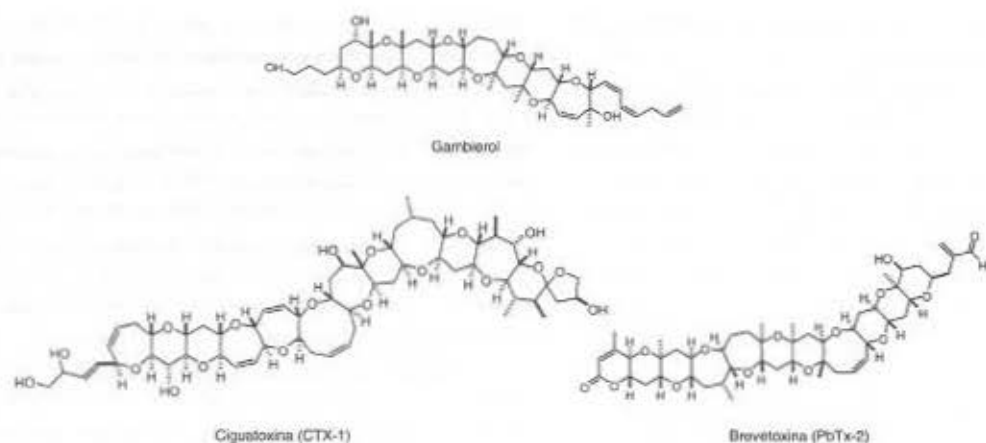


Figura 6. Estruturas químicas das brevetoxina (PbTx-2), ciguatoxina (CTX-1) e gambierol.

As BTX, responsáveis pela intoxicação neurotóxica por consumo de mariscos (NSP – *Neurotoxic Shellfish Poisoning*), são conhecidas desde o início dos anos 1990 no sudeste dos EUA e oeste do México. Houve também evidências de ocorrências similares na Nova Zelândia. Surto de NSP envolve moluscos bivalves contaminados com BTX bioacumuladas durante eventos de maré-vermelha. Os sintomas de intoxicação aguda são muito semelhantes aos da PSP, exceto pelo fato de não ocorrer a paralisia. Esses sintomas ocorrem cerca de 3 horas após a ingestão e incluem dor abdominal e de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, bradicardia, percepção calor/

frio invertida, dilatação da pupila, vertigens, mialgia e ataxia. Em aerossóis de água do mar, as BTX provocam tosse, corrimento nasal, irritação ocular e espirros, raramente fatais.

4.5. Ciguatoxinas, gambierol e maitotoxina

As toxinas lipossolúveis ciguatoxinas (CTX, peso molécula de 1.112 Da) e gambierol (peso molecular de 756 Da) e as hidrossolúveis maitotoxinas (MTX, peso molécula de 3.422 Da) são poliéteres e termoestáveis (Figuras 6 e 7). Essas toxinas são produzidas pelo dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*.

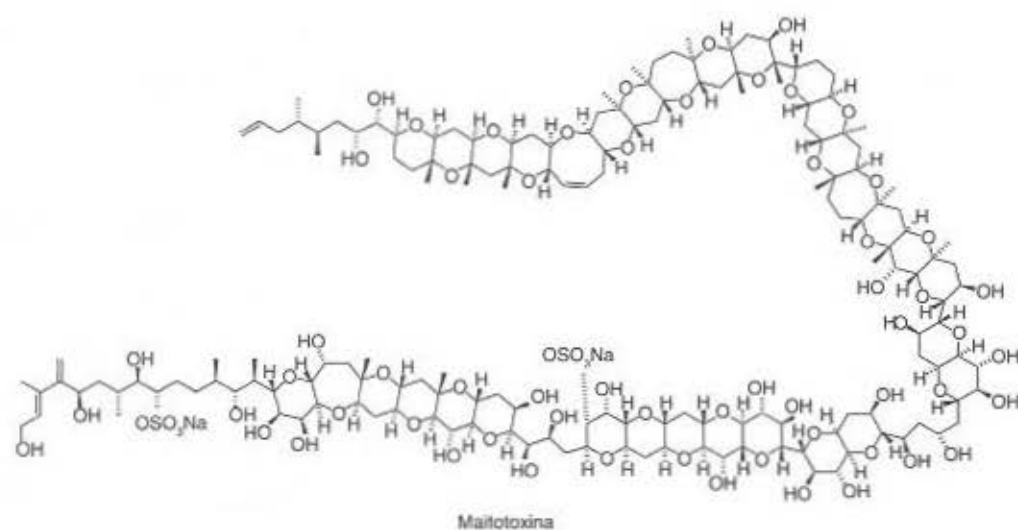


Figura 7. Estrutura química da maitotoxina.

CTX e gambierol são agentes neurotóxicos por ativarem persistentemente os canais de sódio, isto é, possuem o mesmo alvo molecular das BTX. O mecanismo de ação das CTX envolve a ativação de canais de Na^+ voltagem-dependente. Os efeitos cardiovasculares das CTX são resultados de um efeito inotrópico positivo no miocárdio. As CTX agem no mesmo sítio do receptor de canais de Na^+ que as BTX, mas a afinidade da CTX-1 pelos canais de Na^+ voltagem-dependente é em torno de 30 vezes mais alta do que das BTX. Já o gambierol possui afinidade de ligação significativamente menor do que BTX e CTX.

A MTX causa problemas GTI, neurológicos e cardiovasculares, por ativar os canais de cálcio voltagem-dependente, aumentando concentrações de Ca^{++} e todos os eventos subsequentes.

As toxinas CTX, gambierol e MTX, responsáveis pela intoxicação por ingestão de peixes (CFP – *Ciguatera Fish Poisoning*), possuem baixa toxicidade, porém, são oxidadas à medida que são transferidas ao longo da cadeia alimentar, adquirindo maior toxicidade. Assim, além da bioacumulação, existe um fenômeno de bioamplificação da toxicidade, o que aumenta o risco. As CTX contaminam grande diversidade de peixes de recifes de coral geralmente confinados em regiões do Oceano Pacífico, Oceano Índico ocidental e Mar do Caribe. Essas toxinas são transferidas na cadeia alimentar dos recifes de corais a peixes maiores (herbívoros e carnívoros). Os peixes associados à CFP são garoupa (*Cephalopholis argus*), barracuda (*Sphyrna barracuda*), pargo-de-mancha (*Lutjanus bohar*) e cangulo-real (*Balistes vetula*). Quando capturado, o peixe apresenta aparência saudável e sabor normal.

A MTX é a mais potente (DL_{50} de 0,05 mg/kg p.c., via i.p., para camundongos) e a maior toxina marinha não peptídica já isolada (peso molecular 3.422 Da). Essa

toxina é mais tóxica, por via i.p., do que a CTX. Porém, por v.o., a MTX possui toxicidade 100 vezes menor do que pela rota i.p., o que a torna menos tóxica do que as CTX, já que estas são equi-potentes. A CTX-1, a toxina encontrada predominantemente em peixes carnívoros, contribui aproximadamente por 90% da letalidade total e possui um risco à saúde em concentrações maiores do que 0,1 ppb ($\mu\text{g.kg}^{-1}$). As MTX também se bioacumulam nas vísceras de peixes herbívoros, mas não em doses suficientemente altas em peixes carnívoros a ponto de causar problemas ao consumo humano.

CFP é caracterizada clinicamente por efeitos GTI (diarréia, vômitos, náuseas e dores abdominais), que se iniciam entre 30 minutos a 24–48 horas após ingestão do peixe contaminado e duram alguns dias, os quais podem ser acompanhados ou seguidos por efeitos neurológicos (dormência nos lábios, mãos e pés, percepção inversa da temperatura, prurido generalizado na pele, fadiga, dores musculares e nas articulações) e, ocasionalmente, por sintomas cardiovasculares. Os sintomas neurológicos são mais característicos e podem persistir por várias semanas. A administração intravenosa de manitol alivia os sintomas. Raramente ocorrem casos fatais.

4.6. Azaspirácidos

Azaspirácidos (AZA) são poliésteres ácidos contendo um anel azáspiro incomum, do qual deriva o seu nome (Figura 8). Dessas toxinas, a AZA1 é a principal encontrada no plâncton, seguida pelos seus análogos (AZA2 e AZA3) e formas hidroxiladas dos três (AZA4 a AZA11), as quais, provavelmente, surgem pela biotransformação nos bivalves.

Essas toxinas são produzidas pelo dinoflagelado *Protoceratium crassipes*.

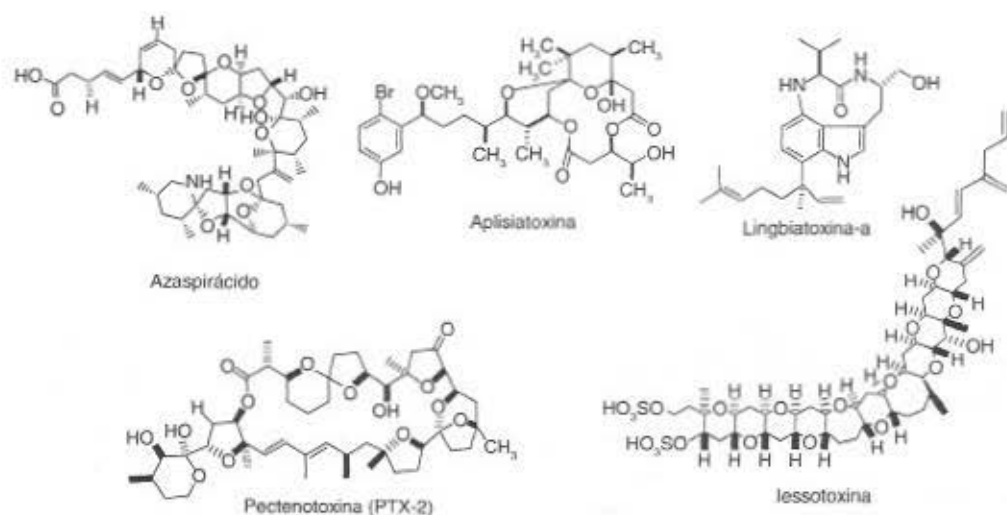


Figura 8. Estruturas químicas das lingbiatoxina-a, aplisiatoxina, pectenotoxina (PTX-2), iessotoxina e azaspirácido.

Ainda não se conhece o mecanismo de ação exato dos AZA, mas sabe-se que essas toxinas se diferenciam das DTX por não alterarem o potencial de membrana celular (não são neurotóxicas) e também por não inibirem a PP, como o AO. Vários estudos sugerem o envolvimento dos AZA na regulação de microfilamentos do citoesqueleto, por alterarem a concentração de F-actina.

Em 1995, na Holanda, ocorreu o primeiro episódio de intoxicação por azaspirácidos (AZP - Azaspiracid Poisoning), e, em 1997, os AZA foram isolados de mariscos provenientes da Irlanda. Em AZP agudas, os sintomas aparecem de 3 a 18 horas após ingestão de mariscos contaminados com AZA (náuseas, vômitos, diarreia abundante e dores abdominais), sendo que a recuperação completa ocorre de 2 a 5 dias.

4.7. Lingbiatoxinas

Lingbiatoxinas são alcalóides indólicos lipofílicos (Figura 8), produzidos pela cianobactéria *Lyngbya majuscula*. Lingbiatoxina-a, uma dermatotoxina, possui estrutura química idêntica à da teleocidina A encontrada no micélio de várias espécies de *Streptomyces*. As lingbiatoxinas-b e -c ligam-se fracamente aos receptores de ésteres de forbol, portanto são promotoras de tumores menos potentes do que a lingbiatoxina-a. Foram relatados efeitos tóxicos em humanos, como dermatite e severa inflamação GTI. A lingbiatoxina-a foi identificada como a causa de intoxicação fatal de homens que se alimentaram de carne da tartaruga marinha *Chelonia mydas*, contaminada por *Lyngbya*.

4.8. Aplisiatoxinas

Aplisiatoxina (Figura 8) e debromoaplisiatoxina são bilactonas fenólicas, produzidas pelas cianobactérias *Lyngbya majuscula*, *Schizothrix calcicola* e *O. nigroviridis*. Essas toxinas são potentes promotoras de tumor e ativadoras da proteína quinase C. Uma mistura de aplisiatoxina e debromoaplisiatoxina foi encontrada em amostras de *L. majuscula* provenientes do Japão, que foi implicada em casos de brotoejas e bolhas na pele de pessoas expostas a essa cianobactéria.

4.9. Pectenotoxinas

As pectenotoxinas (PTX) são poliésteres lipofílicos hepatotóxicos (Figura 8). Somente a PTX-2 é encontrada em algumas espécies do dinoflagelado *Dinophysis*. Acredita-se que as outras PTX são formadas por oxidação no hepatopâncreas de mexilhões e ostras. Não há relatos de intoxicação humana atribuída à PTX, embora muitas sejam mais tóxicas a camundongos por via i.p. do que por v.o. Muitos estudos toxicológicos precisam ser realizados com as PTX, porém há dificuldade na obtenção dessas toxinas, já que não são produzidas em culturas de laboratório.

4.10. lessotoxinas

A lessotoxina (YTX), um poliéster dissulfatado hepatotóxico (Figura 8), e seu análogo, a 45-hidroxiessotoxina (OH-YTX), que é um composto cardiotóxico, são produzidas pelo dinoflagelado *Prorocentrum reticulatum*. Os mecanismos de ação da YTX e da OH-YTX não estão completamente claros, mas sabe-se que essas toxinas inibem a PP. Comparando com a inibição do AO, este reduz 4 vezes mais a atividade da PP2A. Não há nenhum registro de intoxicação humana com essas toxinas.

5. REGULAÇÕES E MONITORAMENTO

Embora existam várias vias de exposição, tais como inalação, contato com a pele e hemodiálise, a maneira mais comum dessas toxinas ingressarem no organismo é pelo consumo de água e de alimento contaminados. Por essa razão, há grande interesse na regulamentação dessas toxinas na água e em alimentos para o consumo humano.

Acumulações de toxinas marinhas e de água doce em moluscos bivalves e peixes, quando ocorrem florações de microalgas e cianobactérias tóxicas onde esses animais estejam tradicionalmente reunidos ou sendo cultivados, pode ser um risco, impondo o monitoramento dos produtos de aquicultura.

Muitos países implantaram programas de monitorização de água do mar e moluscos bivalves, de acordo com legislações específicas estabelecidas e como ferramentas preventivas primárias. A Tabela 1 mostra os limites máximos permitidos de toxinas marinhas na carne de mariscos pelo programa de monitorização da Nova Zelândia e Comissão Européia.

Existem métodos altamente sensíveis e com resultados inequívocos de separação e detecção de toxinas, como espectrometria de massa, mas os métodos de análise usados como referência ainda são os bioensaios com camundongos.

Tabela 1. Valores de concentração máxima permitida para toxinas marinhas em carne de mariscos pelo programa de monitorização da Nova Zelândia e (*) Comissão Européia.

Toxinas	limite máximo permitido
Saxitoxina e seus análogos	80 µg STX eq./100 g carne
Ácido domóico	2 mg/100 g de carne
Brevetoxina	80 µg/100 g carne
Dinofisistoxina-1	20 µg/100 g carne
lessotoxina	1 mg YTX eq./100 g carne
Azaspirácido	*16 µg/100 g carne

Algumas toxinas produzidas por cianobactérias não são facilmente removidas por processos conven-

cionais de tratamento de água. Em caso de suspeita de ocorrência de uma floração tóxica, nas estações de tratamento de água, é realizado o monitoramento para identificar os gêneros envolvidos e sua concentração por mL de água. Em seguida, são realizados bioensaios para verificação de toxicidade, além da identificação do tipo de cianotoxina presente no manancial envolvido. Depois, diante dos resultados obtidos nos processos físico-químicos ou medidas de biodegradação e biorremediação realizadas para a remoção das toxinas, podem ser tomadas medidas de interdição de uma área recreacional ou impedimento do uso como água potável de um ambiente impactado por cianotoxinas. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da portaria nº 1469/00 (21/01/01), passou a exigir dos órgãos competentes e responsáveis pelo tratamento e fornecimento de água, o controle de toxinas de cianobactérias (MC, CYN e SAX). E, em 2004, o Ministério da Saúde (MS), por meio da portaria nº 518 (25/03/04), reformulou e revogou a portaria nº 1469/00, que passou a exigir procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano, e seu padrão de potabilidade, obrigando o monitoramento de cianobactérias e cianotoxinas. A Tabela 2 mostra os valores máximos permitidos para toxinas de cianobactérias em água potável.

Tabela 2. Limites máximos permitidos para toxinas de cianobactérias em água potável.

Toxinas	limite máximo permitido (µg/L)
microcistinas	1*
cilindrospermopsinas	15**
saxitoxina	3**

*Valor máximo permitido estabelecido pela Portaria n. 518 (25/03/04) do MS para padrão de potabilidade da água para consumo humano.

**Há apenas uma recomendação pela Portaria n. 518 (25/03/04) do MS para a determinação de cilindrospermopsina e saxitoxinas, observando os valores limites.

6. BIBLIOGRAFIA

ANJOS, F.M.D.; OLIVEIRA, M.C.B.; ZAJAC, M.P.; HILLER, S.; CHRISTIAN, B.; ERLER, K.; LUCKAS, B.; PINTO, E. Detection of harmful cyanobacteria and their toxins by both PCR amplification and LC-MS during a bloom event. *Toxicon*, v.48, n.3, p.239-245, 2006.

AZEVEDO, S.M.F.O.; CARMICHAEL, W.W.; JOCHIMSEN, E.M.; RINEHART, K.L.; SHAW, G.R.; EAGLESHAM, G.K. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brasil. *Toxicology*, v.181, p.441-446, 2002.

BITTENCOURT-OLIVEIRA, M.C.; KUJIDA, P.; CARDOZO, K.H.M.; CARVALHO, V.M.; MOURA, A.N.; COLEPICOLA, P.; PINTO, E. A novel rhythm of microcystin biosynthesis is described in the cyanobacterium *Microcystis panniformis* Komárek et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, v.326, p.687-694, 2005.

BITTENCOURT-OLIVEIRA, M.C.; MOLICA, R. Cianobactéria invasora: aspectos moleculares e toxicológicos de *Cylindrospermopsis raciborskii* no Brasil. *Bioteecnologia Ciência e Desenvolvimento*, n.30, p.82-90, 2003.

BOTANA, L.M. ed. *Phycotoxins: Chemistry and biochemistry*; Estados Unidos: Blackwell, 2007. 345p.

BOTHA, N.; VENTER, M.V.; DOWNING, T.G.; SHEPHARD, E.G.; GEHRINGER, M.M. The effect of intraperitoneally administered microcystin-LR on the gastrointestinal tract of Balb/c mice. *Toxicon*, v.43, p.251-254, 2004.

BOUAÏCHA, N.; VIA-ORDORICA, L.; VANDELDELDE, T.; FAUCHON, N.; PUISEUX-DAO, S. Toxic Cyanobacteria in resource waters: monitoring of their occurrence and toxin detection. Paris: OECD, p.1-9, 1999.

BRIAND, J.; JACQUET, S.; BERNARD, C.; HUMBERT, J.F. Health hazards for terrestrial vertebrates from toxic cyanobacteria in surface water ecosystems. *Vet. Res.*, v.34, p.361-367, 2003.

CAMPAS, M.; PRIETO-SIMÓN, B.; MARTY, J.L. Biosensors to detect marine toxins: Assessing seafood safety. *Talanta*, v. 2, p.884-895, 2007.

CARMICHAEL, W.W. Cyanobacterial secondary metabolites – the cyanotoxins. *J. App. Bacteriol.*, v.72, p.445-459, 1992.

CARMICHAEL, W.W.; AZEVEDO, S.M.F.O.; AN, J.S.; MOLICA, R.J.R.; JOCHIMSEN, E.M.; LAU, S.; RINEHART, K.L.; SHAW, G.R.; EAGLESHAM, G.K. Human Fatalities from Cyanobacteria: Chemical and Biological Evidence for Cyanotoxins. *Environ. Health Persp.*, v.109, p.663-68, 2001.

CARMICHAEL, W.W.; OWNBY, C.L.; ODELL, G.V. In: *Freshwater Cyanobacteria (blue-green algae) toxins, natural toxins, Pharmacology and Therapeutics*. Oxford: Pergamon Press, 1989, p. 3.

CHORUS, I.; BARTRAM, J. eds. *Toxic Cyanobacteria in Water – A guide to their public health consequences, monitoring and management*. London: Spon Press, 2003. 416 p.

CODD, G.A. Cyanobacterial Toxins: Occurrence, properties and Biological Significance. *Wat. Sci. Tech.*, v.32, n.4, p.149-156, 1995.

CODD, G.A.; BELL, S.G.; KAYA, K.; WARD, C.J.; BEATTIE, K.A.; METCALF, J.S. Cyanobacterial toxins, exposure routes and human health. *Eur. J. Phycol.*, v.34, p.405-415, 1999.

CODD, G.A.; MORRISON, L.F.; METCALF, J.S. Cyanobacterial toxins: management for health protection. *Toxicol. App. Pharm.*, v.203, p.264-272, 2005.

DAWSON, R.M. The toxicology of microcystins. *Toxicon*, v.36, n.7, p.953-962, 1998.

DING, W.X.; SHEN, H.M.; ZHU, H.G.; LEE, B.L.; ONG, C.N. Genotoxicity of microcystic cyanobacteria extract of a water source in China. *Mutation Res.*, v.442, p.69-77, 1999.

- DITTMANN, E.; WIEGAND, C. Cyanobacterial toxins – occurrence, biosynthesis and impact on human affairs. *Mol. Nutr. Food Res.*, v.50, p.7-17, 2006.
- DOMINGOS, P.; RUBIM, T.K.; MOLICA, R.J.R.; AZEVEDO, S.M.F.O.; CARMICHAEL, W.W. First report of microcystin production by picoplanktonic cyanobacteria isolated from northeast Brazilian drinking water supply. *Environ. Toxicol.*, v.14, n.1, p.31-35, 1999.
- FAWELL, J.K.; MITCHELL, R.E.; EVERETT, D.J.; HILL, R.E. The toxicity of cyanobacterial toxins in the mouse: Microcystin-LR. *Hum. Exp. Toxicol.*, v.18, p.162-167, 1999.
- FRIAS, H.V. *Isolamento e determinação por espectrometria de massas em Tandem com ionização por Electrospray e hepatotóxicas presentes em florações algais*. São Paulo, 2005. 89p. Dissertação de Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
- FRIAS, H.V.; MENDES, M.A.; CARDOZO, K.H.M.; CARVALHO, V.M.; TOMAZELI, D.; COLEPICOLO, P.; PINTO, E. Use of electrospray tandem mass spectrometry for identification of microcystins during a cyanobacterial bloom event. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, v.344, n.3, p.741-746, 2006.
- GEHRINGER, M.M.; GOVENDER, S.; SHAH, M.; DOWNING, T.G. An investigation of the role of vitamin E in the protection of mice against microcystin toxicity. *Environ. Toxicol.*, v.18, n.2, p.142-148, 2003.
- GUPTA, N.; PANT, S.C.; VIJAYARAGHAVAN, R.; RAO, P.V.L. Comparative toxicity evaluation of cyanobacterial cyclic peptide toxin microcystin variants (LR, RR, YR) in mice. *Toxicology*, v.188, p.285-296, 2003.
- HALLEGRAEFF, G.M.; ANDERSON, D.M.; CEMBELLA, A.D. eds. *Manual on harmful Marine microalgae*. França: UNESCO Publishing, 2004. 793p.
- HONKANEN, R.E.; ZWILLER, J.; MOORE, R.E.; DAILY, S.L.; KHATRA, B.S.; DUKELOW, M.; BOYNTON, A.L. Characterization of microcystin-LR, a potent inhibitor of type 1 and type 2A protein phosphatases. *J. Biol. Chem.*, v.265, n.32, p.19401-19404, 1990.
- ITO, E.; KONDO, I.F.; TERAOKA, K.; HARADA, K.I. Neoplastic nodular formation in mouse liver induced by repeated intraperitoneal injections of microcystin-LR. *Toxicol.*, v.5, n.9, p.1453-1457, 1997.
- JOCHIMSEN, E.M.; CARMICHAEL, W.W.; AN, J.S.; CARDO, D.M.; COOKSON, S.T.; HOLMES, C.E.M.; de CANTUNES, M.B.; de MELO FILHO, D.A.; LYRA, T.M.; BARRETO, V.S.T.; AZEVEDO, S.M.F.O.; JARVIS, W.R. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. *New Engl. J. Med.*, v.338, n.13, p.873-878, 1998.
- KUJUBIDA, P. *Microcistinas produzidas pela cianobactéria *Microcystis panniformis* e alguns efeitos sobre funções de neutrófilos humanos*. São Paulo, 2005. 110p. Dissertação de Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
- KUJUBIDA, P.; HATANAKA, E.; CAMPA, A.; COLEPICOLO, P.; PINTO, E. Effects of microcystins on human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, v.341, p.273-277, 2006.
- LAGOS, N.; ANDRINOLO, D. Paralytic Shellfish Poisoning (PSP): Toxicology and Kinetics. In: *Seafood and freshwater toxins: pharmacology, physiology, and detection*. Lugo: Luis Botana, 2000. p. 203-256.
- LEE, R.E. *Phycology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991. p.44-5.
- MACKINTOSH, C.; BEATTIE, K.A.; KLMPP, S.; COHEN, P.; CODD, G.A. Cyanobacterial microcystin-LR is a potent and specific inhibitor of protein phosphatases 1 and 2A from both mammals and higher plants. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.*, v.264, n.2, p.187-192, 1990.
- MITTENBÜHLER, K.; LOLETT, M.; BAIER, W.; FISCHER, B.; SEIDELMEIER, E.; JUNG, G.; WINKELMANN, G.; JACOBI, C.; WECKESSER, J.; ERHARD, M.H.; HOFMANN, A.; BESSLER, W.; HOFFMANN, P. Drug specific antibodies: T-cell epitope-lipo-peptide conjugates are potent adjuvants for small antigens in vivo and in vitro. *Int. J. Immunopharmac.*, v.19, n.5, p.277-287, 1997.
- MS. Portaria n. 518 de 25 de março de 2004. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=10959>. Acesso em: 04 jul 2007.
- PINTO, E. *Modulação dos níveis de pigmentos e ácidos graxos em algas marinhas: função dos carotenóides e efeitos do estresse ambiental*. São Paulo, 2002. 115p. Tese de Doutorado em Bioquímica – Universidade de São Paulo.
- POURIA, S.; DE ANDRADE, A.; BARBOSA, J.; CAVALCANTI, R.L.; HARRETO, V.T.S.; WARD, C.J.; PREISER, W.; POON, G.K.; NEILD, G.H.; CODD, G.A. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brasil. *Lancet*, v.352, n.9121, p.21-26, 1998.
- QUILLIAM, M.A. Phycotoxins. *J. AOAC Int.*, v.82, n.3, p.773-781, 1999.
- RAO, P.V.L.; BHATTACHARYA, R.; PARIDA, M.M.; JANA, A.M.; BHASKAR, A.S.B. Freshwater cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* (UTEX 2385) induced DNA damage in vivo and in vitro. *Environ. Toxicol. Pharm.*, v.5, p.1-6, 1998.
- RODRÍGUEZ, S.V.C.; MOURA, S.; PINTO, E.; PEREIRA, C.; BRAGA, R. Aspectos toxicológicos e químicos da anatoxina-a e seus análogos. *Quim. Nova*, v.29, n.6, p.1365-1371, 2006.
- RODRÍGUEZ, S.V.C.; YONAMINE, M.; PINTO, E. Determination of anatoxin-a in environmental water samples by solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Sep. Sci.*, v.29, p.2085-2090, 2006.
- RODRÍGUEZ, V. *Desenvolvimento de métodos analíticos por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas para identificação e quantificação de anatoxina-a em amostras de água e florações algais*. São Paulo, 2007. 103p. Dissertação de Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
- RUNNEGAR, M.; BERNDT, N.; KONG, S.M.; LEE, E.Y.C.; ZHANG, L.F. In-vivo and in-vitro binding of microcystin to protein phosphatase-1 and phosphatase-2A. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, v.216, n.1, p.162-169, 1995.
- SANT'ANA, C.L.; AZEVEDO, M.T.D. Contribution to the knowledge of potentially toxic cyanobacteria from Brazil. *Nova Hedwigia*, v.71, n.3-4, p.359-385, 2000.
- SVERCK, C.; SMITH, D.W. Cyanobacteria toxins and the current state of knowledge on water treatment options: a review. *J. Environ. Eng. Sci.*, v.3, p.155, 2004.

- TAKANAKA, S.; OTSU, R. Effects of L-cysteine and reduced glutathione on the toxicities of microcystin LR: the effect for acute liver failure and inhibition of protein phosphatase 2A activity. *Aquat. Toxicol.*, v.48, p.65-68, 1999.
- TSUJI, K.; WATANUKI, T.; KONDO, F.; WATANABE, A.F.; NAKAZAWA, H.; SUZUKI, A.; UCHIDA, H.; HARADA, K. Stability of microcystins from cyanobacteria-iv. Effect of chlorination on decomposition. *Toxicon*, v.35, n.7, p.1033-1041, 1997.
- TSUJI, K.; WATANUKI, T.; KONDO, F.; WATANABE, M.F.; SUZUKI, S.; NAKAZAWA, H.; SUZUKI, M.; UCHIDA, H.; HARADA, K.I. Stability of microcystin from cyanobacteria. 2. Effect of UV light on decomposition and isomerization. *Toxicon*, v.33, n.12, p.1619-1631, 1995.
- TURNER, P.C.; GAMMIE, A.J.; HOLLINRAKE, K.; CODD, G.A. Pneumonia associated with contact with cyanobacteria. *Br. Med. J.*, v.300, p.1440-1, 1990.
- UENO, Y.; NAGATA, S.; TSUTSUMI, T.; HASEGAWA, A.; WATANABE, M.F.; PARK, H.D.; CHEN, G.C.; CHEN, G.; YU, S.Z. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis*, v.17, n.6, p.1317-1321, 1996.
- US EPA. Toxicological Reviews of Cyanobacterial Toxins: Microcystins LR, RR, YR and LA (External Review Draft). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-06/139, 2006.
- VAN APELDOORN, M.E.; VAN EGMOND, H.P.; SPEIJERS, G.J.A.; BAKKER, G.J.I. Toxins of cyanobacteria. *Mol. Nutr. Food Res.*, v.51, p.7-60, 2007.
- VAN EGMOND, H.; SPEIJERS, G.; VAN DEN TOP, H. Current situation on world-wide regulations for marine phycotoxins. *J. Nat. Toxins*, v.1, p.67-85, 1992.
- WIEGAND, C.; PLUGMACHER, S. Ecotoxicological effects of selected cyanobacterial secondary metabolites: a short review. *Toxicol. Applied Pharmacol.*, v.203, p.201-218, 2005.
- ZAJAC, M.P. *Investigação da presença de cilindrospermopsina e saxitoxinas em águas superficiais no Estado de São Paulo*. 2006. 76 p. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Universidade de São Paulo.
- ZEGURA, B.; LAH, T.T.; FILIPIC, M. The role of reactive oxygen species in microcystin-LR-induced DNA damage. *Toxicology*, v.200, n.1, p.59-68, 2004.
- ZHAN, L.; SAKAMOTO, H.; SAKURABA, M.; WU, D.; ZHANG, L.; SUZUKI, T.; HAYASHI, M.; HONMA, M. Genotoxicity of microcystin-LR in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutation Res.*, v.557, p.1-6, 2004.

PARTE 3

Toxicologia Ocupacional

3.1.

Monitoramento Ambiental e Biológico

*Henrique V. Della Rosa, Maria Elisa Pereira Bastos Siqueira
e Sérgio Colacioppo*

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Monitoramento ambiental
 - 2.1. Introdução
 - 2.2. A origem da doença provocada por um agente químico
 - 2.3. Limites de exposição ocupacional (LEO)
 - 2.4. Nível de ação
 - 2.5. Índice de exposição
 - 2.6. Substâncias com efeitos aditivos
 - 2.7. A fixação de um LEO e adaptação a situações particulares
 - 2.8. A extrapolação de valores para a população brasileira
 - 2.9. Cronotoxicologia e ritmicidade biológica
 - 2.10. Hábito de fumar e limites de exposição ocupacional
 - 2.11. Frequência da monitorização
 - 2.12. Comparação da avaliação ambiental com a avaliação biológica
3. Monitoramento biológico
 - 3.1. Conceitos Gerais
 - 3.2. Vantagens e desvantagens do MB
 - 3.3. Indicadores biológicos
 - 3.3.1. Indicadores de dose interna
 - 3.3.2. Indicadores de efeito
 - 3.3.3. Indicadores de suscetibilidade

3.4. Vigilância da saúde

3.5. Métodos de monitoramento biológico

3.5.1. Determinação de substância química ou de seus metabólitos nos fluidos biológicos

3.5.2. Determinação de efeito associado com a dose

3.5.3. Determinação direta de substância no sítio onde ocorre a ação

3.6. Interpretação de resultados de monitoramento biológico

3.6.1. Limites biológicos de exposição

3.6.2. Valores de referência

3.6.3. Conhecimentos necessários à interpretação de resultados

3.6.4. Interpretação com base individual ou de grupo

3.7. Uso prático de indicadores biológicos

4. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

A exposição às substâncias químicas no ambiente de trabalho e no ambiente de vida pode provocar um efeito tóxico possível de causar uma alteração no estado de saúde das pessoas que trabalham e vivem respectivamente, em tais ambientes. Estes efeitos tóxicos podem ser classificados em 3 importantes categorias:

1. efeitos determinísticos (fundamenta a possibilidade de busca de relações constantes entre os fenômenos);
2. efeitos probabilísticos (aleatórios);
3. efeitos imunoalérgicos.

Com relação às subdivisões dos efeitos tóxicos nas categorias citadas, é oportuno aplicar algumas noções de toxicologia com o objetivo de esclarecer as principais características diferenciais (Tabela 1).

Tabela 1. Características próprias dos agentes tóxicos que causam efeitos deterministas, probabilistas e imunoalérgicos.

	Efeitos determinísticos	Efeitos probabilísticos	Efeitos imunoalérgicos	
			sensibilização	efeitos clínicos
Dose limiar	Existente	Ausente	Existente para exposição elevada	Não observada, em sensibilizados: efeitos em dose baixas.
Relação dose/efeito	Existente	Ausente	Ausente	Ausente
Relação dose/resposta	Existente	Existente	Existente	Existente
Reversibilidade de efeitos	Reversível	Mutagênicos reversíveis Teratogênicos irreversíveis Carcinógenos irreversíveis	Geralmente irreversíveis	Reversíveis (podem predispor)
Predisposição genética	Em estudo	Existente	Atopia	Não observada
Predisposição fisiológica ou patológica	Possível	Importante	Observada	Possível
Valor limite	Health based	Limite tecnológico	Em estudo	Em estudo

A toxicologia ocupacional tradicional trata principalmente de substâncias químicas que causam efeitos tóxicos deterministas (dose/resposta) e a evolução dos principais critérios de prevenção baseou-se, sobretudo nesses estudos. Fazem parte desta categoria, agentes tóxicos industriais amplamente difusos e/ou dotados de toxicidade intrínseca muito elevada tais como o mercúrio, chumbo, tolueno, tricloretileno. Mesmo entre os agentes químicos capazes de provocar mutagênese, carcinogênese e teratogênese (*efeitos probabilísticos*) existem substâncias de grande importância ocupacional tais como o benzeno, arsênio, cromo hexavalente, antineoplásicos. O benzeno é um exemplo de substância que pode causar efeitos deterministas (toxicidade medular) e estocásticos (leucemia). Neste caso é a "dose" de exposição a ser assumida de notável importância na determinação de diferentes tipos de efeito.

Na toxicologia ocupacional, tem surgido um crescente interesse pelos efeitos imunoalérgicos, em especial na imunopatogênese. Esta reconhece duas fases sucessivas: sensibilização e efeitos clínicos.

A diferenciação destas fases é indispensável não apenas para compreender a patogênese destes fenômenos, mas também para as considerações de ordem prática preventiva que derivam destas informações. A distinção dos agentes tóxicos industriais nas três categorias citadas não deve ser considerada de modo rígido, uma vez que existem agentes tóxicos industriais que provocam efeitos diferentes, por exemplo, irritação da pele e da mucosa respiratória, neoplasia bronquial e dos seios paranasais, e eczema alérgico.

As alterações do estado de saúde, que podem originar formas clinicamente muito importantes das doenças relacionadas com o trabalho e com o ambiente, reconhecem causas precisas na sua etiologia. Estas

alterações podem ser prevenidas por medidas que incluam a substituição da substância nociva responsável pelo efeito tóxico. Nem sempre é possível remover por completo a causa potencialmente responsável pelas alterações do estado de saúde e, desta maneira, é necessário reduzir a exposição a tais substâncias. Ao mesmo tempo, é fundamental que se avalie a exposição por monitoramento ambiental (MA) e monitoramento biológico (MB). O monitoramento é particularmente recomendado para controlar os fatores de risco quando existem conhecimentos fundamentados sobre os valores limites e níveis de ação.

- Monitoramento – consiste na atividade relacionada com o estado de saúde sistemática, contínua ou repetitiva, finalizando quando necessário com a adoção de medidas corretivas;
- Monitoramento ambiental – consiste na determinação, habitualmente na atmosfera do ambiente de trabalho, dos agentes presentes neste ambiente, para avaliar o risco à saúde, comparando-se os resultados obtidos com referências apropriadas;
- Monitoramento biológico – consiste na determinação dos agentes presentes no ambiente de trabalho e/ou de seus metabólitos nos tecidos, secreções, ar expirado dos indivíduos expostos para avaliar a exposição e o risco à saúde comparando-se os resultados obtidos com referências apropriadas. Os parâmetros estudados com este escopo são definidos como “indicadores biológicos, bioindicadores ou ainda biomarcadores”.

2. MONITORAMENTO AMBIENTAL

2.1. Introdução

Higiene Ocupacional é a ciência devotada ao reconhecimento, avaliação e controle dos riscos ocupacionais, originados no ou do local de trabalho, que podem causar doença, comprometimento da saúde e do bem-estar, ou significativo desconforto para os trabalhadores ou membros de uma comunidade.

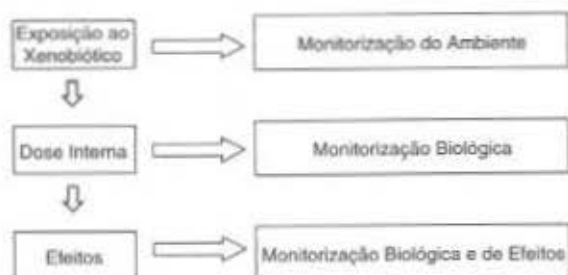
Pela definição acima observa-se que a Higiene Ocupacional é uma ciência muito ampla, quando se considera que há grande diversidade de riscos presentes num local de trabalho. Os agentes químicos representam a maioria dos riscos usualmente encontrados, tanto pela frequência de uso, quanto pela diversidade de substâncias. Conhecem-se hoje mais de 70.000 substâncias químicas diferentes que possuem utilização industrial.

Além dos agentes químicos, a Higiene Ocupacional lida com agentes físicos (ruído que afeta

grande número de trabalhadores, calor, radiações ionizantes), mecânicos (esforço físico) e biológicos (microorganismos). A Higiene Ocupacional lida ainda com os efeitos combinados dos diferentes estressores, como exposição simultânea a solventes e ao ruído ou o trabalho em turnos que origina exposição em diferentes horas do dia ou da noite, com o aparecimento de diferentes efeitos.

Dentre as diversas atividades da Higiene Ocupacional, há um importante capítulo de íntimo relacionamento com a Toxicologia Ocupacional que trata das substâncias químicas, agentes químicos ou simplesmente xenobióticos presentes em um processo produtivo e que podem oferecer risco à saúde do trabalhador.

O monitoramento da exposição ocupacional é parte integrante e fundamental dos programas destinados à prevenção de riscos à saúde do trabalhador, sendo preconizada e exigida pela Norma Regulamentadora número 9, do Ministério do Trabalho, que estabelece os princípios básicos para a avaliação e monitoramento da exposição ocupacional a agentes químicos, físicos e biológicos. Não é uma atividade isolada e deve estar adequadamente articulada com outras formas de monitoramento, conforme esquema abaixo:



O monitoramento biológico pode avaliar todos os trabalhadores expostos, uma vez que o efeito ou mesmo a doença não “desaparece” rapidamente. No entanto, a exposição que originou os efeitos ou a doença não mais existe no momento em que se detecta alguma alteração no monitoramento biológico. Assim, o monitoramento ambiental deve ser realizado sistematicamente, ao longo do tempo.

Pode-se desejar o registro de todas as exposições passadas. Contudo, isso significa avaliar a exposição de trabalhadores durante toda a jornada de trabalho, enquanto a empresa existir. Além da impossibilidade prática e econômica de tais medidas, a enorme quantidade de dados assim gerados teria um valor discutível, pois haveria com certeza uma repetição enfadonha de valores semelhantes.

Da mesma forma que numa fábrica de fósforos, não se testam todos os palitos, mas apenas uma ali-quota baseada em critérios estatísticos de amostragem, procedimentos semelhantes são aplicados à Higiene Ocupacional, em que se avaliam apenas alguns trabalhadores, durante o tempo suficiente para que se estime a exposição com uma confiança pré-determinada.

Sendo o MA baseado em amostragem no tempo e no espaço, não é absoluto e, embora possa fazer uma estimativa bastante próxima da realidade, é impossível afirmar que todos os trabalhadores estão nas mesmas condições de exposição durante todo o tempo; assim, o monitoramento biológico e a vigilância da saúde, realizados em todos os trabalhadores são fundamentais para a mais completa proteção da saúde.

2.2. A origem da doença provocada por um agente químico

Uma doença ocupacional provocada por um agente químico pode ter início a partir do momento em que há aproximação ou contato do trabalhador com o agente; contudo, apenas isto não é suficiente, deve haver também a possibilidade de agressão à pele ou de absorção e chegada aos sítios de ação.

Tão importante quanto a toxicidade de uma substância química é o risco por ela oferecido. Toxicidade é a capacidade de uma substância produzir um efeito quando no sítio de ação, enquanto risco é a capacidade ou a probabilidade da substância sair de onde se encontra, penetrar no organismo e atingir o sítio de ação numa concentração suficiente para produzir um efeito.

Exposição ocupacional a um agente químico é a situação decorrente de uma atividade profissional em que o trabalhador tem contato com um agente químico de forma tal que há possibilidade de produção de efeitos sobre a superfície do organismo (pele e mucosas), produzindo uma ação tóxica local, ou de penetração e absorção, com produção de efeitos sistêmicos, de curto, médio ou longo prazo.

A forma de manuseio de substâncias e as condições de trabalho e ambientais são determinantes da exposição ocupacional. Assim, devem-se considerar todos os fatores intervenientes quando da avaliação ou monitorização ambiental:

- atividades, tarefas ou funções exercidas pelos trabalhadores;
- área ou local de trabalho;
- número de trabalhadores presentes e possivelmente expostos;

- movimentação dos trabalhadores pelo local ou locais de trabalho;
- movimentação dos materiais (fontes de gases, vapores, poeiras etc.);
- condições de ventilação ou movimentação do ar, temperatura e pressão atmosférica;
- ritmo de produção;
- outros agentes químicos ou físicos possivelmente presentes que possam interferir nas avaliações ou na exposição.

Com as informações citadas, passa-se à fase seguinte, que é estabelecer a estratégia de amostragem, definindo:

- equipamentos a serem utilizados na coleta e análise da substância. Podem-se utilizar equipamentos de coleta de curta ou longa duração; um método qualitativo simples como a gravimetria, ou uma análise laboratorial qualitativa e quantitativa muito sensível, mas complexa e cara;
- pessoal para coleta e acompanhamento. É fundamental o acompanhamento para que se possa interpretar adequadamente os resultados;
- critérios estatísticos para dividir em grupos homogêneos em relação ao risco, amostrando um número adequado de trabalhadores;
- número de amostras a serem coletadas em cada trabalhador ou ponto fixo e tempo de coleta de cada uma. O tempo de coleta depende do método analítico, da substância, da toxicidade, do tipo de limite de exposição ocupacional existente, do processo produtivo como fatores administrativos e até econômicos.

Tanto os fatores intervenientes na exposição ocupacional como a estratégia de amostragem, devem estar adequadamente estudados e registrados de forma a haver possibilidade de reproduzir as avaliações no futuro, uma vez que dentro dos preceitos do monitoramento deve-se criar uma série histórica de dados que reflita a exposição ocupacional dos trabalhadores durante todo o período de existência de uma empresa e os dados devem ser comparáveis ao longo do tempo e dentro de um programa de monitorização ambiental.

Uma vez coletadas e analisadas as amostras, os resultados devem ser comparados com os limites de exposição ocupacional.

2.3. Limites de exposição ocupacional (LEO)

Do ponto de vista da Legislação brasileira, têm-se os *Limites de Tolerância*, que constam da Portaria

Ministerial 3.214, do Ministério do Trabalho e Previdência, de dezembro de 1978, que em sua Norma Regulamentadora 15 (NR-15), anexo 11, fixa as substâncias cuja insalubridade é caracterizada por Limites de Tolerância e fornece uma tabela de valores. Se estes valores ultrapassarem os limites, fica caracterizada a insalubridade, resultando na obrigatoriedade de proporcionar um adicional de 10, 20 ou 40% do salário mínimo ao salário do trabalhador exposto. Este adicional não visa necessariamente proteger sua saúde, embora no início da NR-15 há citação sobre o Limite de Tolerância, que se refere à proteção da saúde do trabalhador durante sua vida laboral.

A NR-15 basicamente utilizou os limites da *American Conference of Governmental Industrial Hygienists / USA (ACGIH)* de 1977 com uma discuti-vel redução proporcional de todos os valores a 78% a guisa de adaptação de 40 para 48 horas semanais de exposição. Desde sua criação em 1978, poucas atualizações foram feitas, representando assim pouco valor do ponto de vista técnico.

Entre as referências estrangeiras mais atualizadas, as melhores alternativas são os TLV's - *Threshold Limit Values*, que são editados anualmente pela ACGIH, entidade que congrega especialistas em Higiene e Toxicologia Ocupacional. Não sendo um órgão do governo sofre menos pressões político-sociais e publica anualmente sua lista de TLV's para agentes químicos e físicos. A Associação Brasileira de Higienistas Ocupacionais (ABHO) traduz e edita anualmente o livreto dos TLV's e o distribui por todo o Brasil e outros países de língua portuguesa.

Para os agentes químicos, os TLV's referem-se a concentrações de substâncias químicas dispersas no ar e representam condições sob as quais se supõe que quase todos os trabalhadores podem estar expostos, dia após dia, sem efeitos adversos à saúde.

Observa-se que os TLV's:

- referem-se a substâncias dispersas no ar e não em líquidos ou sólidos;
- trata-se de *quase* todos os trabalhadores; os mais sensíveis ou hiper-susceptíveis não estão protegidos;
- referem-se a *trabalhadores*, ou seja, indivíduos adultos e com condição de saúde compatível com o trabalho, excluindo-se, portanto, idosos, crianças e doentes, entre outros;
- embora se possa cogitar de alguma possível diferença de sensibilidade ou resistência entre homens e mulheres, os TLV's não fazem diferenciação quanto ao gênero;
- no caso da mulher grávida é aplicado à mulher e não à criança ou feto.

Dependendo do tipo de efeito e da toxicidade da substância, os TLVs podem ser:

TLV-TWA (*Time Weighted Average* - Média Ponderada pelo Tempo). É aplicado às substâncias que produzem efeito a médio e longo prazo, que são a maioria, podendo a exposição ser ligeiramente acima do TLV por um curto período com o correspondente período abaixo, e na média o limite deve ser obedecido. Curtos períodos um pouco acima do limite não oferecem risco de aparecimento de efeitos como, no exemplo: TLV-TWA do benzeno = 0,5 ppm; TLV-TWA do chumbo = 0,05 mg/m³.

TLV-STEL (*Short Term Exposure Limit* - Limite de Exposição de Curto Período). Referem-se a concentrações que os trabalhadores podem estar expostos continuamente por um curto período, sem sofrer irritação, lesão tecidual crônica ou irreversível, ou narcose que comprometa a segurança.

Não substitui o TLV-TWA, sendo seu complemento e não deve ser ultrapassado.

Pode ser atingido por 15 minutos, 4 vezes ao dia, com intervalos de 60 minutos.

Para algumas substâncias existem TLV-STEL específicos e indicados na tabela na coluna respectiva. Grande número de substâncias, porém, não possuem TLV-STEL definido na tabela. Para estas, utiliza-se uma regra geral de variação de até 3 vezes o TLV-TWA. Exemplo: benzeno = 2,5 ppm (valor indicado na tabela); chumbo = 0,15 mg/m³ (não possui TLV-STEL definido, portanto utiliza-se o TLV-TWA de 0,05 multiplicado por 3).

TLV-C (*Ceiling* - Teto). Substâncias de elevada toxicidade ou risco e que produzem efeitos em curto prazo possuem limite teto, ou seja, concentração não pode ser ultrapassada em momento algum da jornada de trabalho. Exemplo: TLV-C do acetaldeído = 25 ppm; TLV-C da acroleína = 0,1 ppm.

2.4. Nível de ação

O nível de ação (NA), do ponto de vista técnico e conforme definido na legislação brasileira, deve ser considerado como o nível de concentração ambiental, representativo da zona respiratória de um trabalhador, a partir do qual, ele é considerado exposto ao agente químico em questão e ações de Monitoramento do Ambiente de Trabalho, Monitoramento Biológico e de Vigilância da Saúde devem ser iniciadas (conforme a Legislação brasileira: NR's 9 e 7).

De uma forma geral, este nível é, por convenção, 50% do Limite de Exposição Ocupacional, mas em trabalhos mais aprofundados, a partir de avaliações

ambientais completas, o mesmo pode ser calculado experimentalmente e é função do desvio padrão geométrico das concentrações, ou seja, quanto mais variável for a exposição ambiental menor será o NA.

Ao se encontrar um valor acima do nível de ação em uma avaliação, há probabilidade de, pelo menos, 5% dos valores reais estarem acima do próprio Limite de Exposição Ocupacional em um dia não avaliado.

No caso específico de operações de solda, ensaios já realizados em atividades deste tipo constataam que o nível de ação é de 0,15, ou seja, são considerados expostos todos os soldadores com resultados acima de 15% do Limite de Exposição Ocupacional, pois há grande variabilidade nas exposições.

2.5. Índice de exposição

Para cada substância existe um Limite de Exposição Ocupacional (LEO) específico e existem centenas de substâncias presentes nos locais de trabalho, sendo difícil, apenas por observação dos valores encontrados, avaliar se a concentração é excessiva ou não.

Por exemplo, num ambiente encontram-se dois éteres, com concentrações diferentes, éter etílico = 180 ppm e éter fenílico = 5 ppm. Aparentemente o éter fenílico encontra-se em concentração mais baixa, oferecendo, portanto menor risco, porém ao se considerar os respectivos Limites de Exposição Ocupacional a situação torna-se inversa, pois o limite para o primeiro é de 400 ppm e do segundo de apenas 1 ppm. Para melhor entendimento e apresentação dos resultados é freqüente a utilização do Índice de Exposição (IE).

Na avaliação de um agente químico isolado, o índice de exposição é definido como a razão entre o resultado obtido e o correspondente Limite de Exposição Ocupacional. Assim, o índice de exposição facilita a interpretação dos resultados quando não se tem em mente todos os limites envolvidos e, na prática, representa a porcentagem que determinado resultado está em relação ao respectivo limite de exposição.

No exemplo acima tem-se:

IE para o éter etílico = $180 \div 400 = 0,45$, abaixo do NA (metade do limite).

IE para o éter fenílico = $5 \div 1 = 5$ (5 vezes o limite).

2.6. Substâncias com efeitos aditivos

Diversas substâncias têm seus respectivos limites estabelecidos em função dos efeitos no organismo, que podem ser somados, por exemplo:

- irritantes – ácidos e aldeídos, dióxido de enxofre e cloro;
- ação sobre os pulmões – fumos metálicos de ferro, manganês e cobre originados em operações de solda;
- febre dos fumos – óxido de diversos metais e de plásticos; e
- depressores do sistema nervoso central – hidrocarbonetos aromáticos, álcoois, éteres e outros solventes orgânicos.

Embora a presença de substâncias com efeitos aditivos seja comum, este fato não é considerado na legislação brasileira. Contudo, não é tecnicamente correta a simples comparação direta da concentração de cada substância apenas com o respectivo limite de exposição.

Nestes casos, deve-se considerar a exposição de forma global a todos os componentes, que pode ser estimada por intermédio do índice de exposição calculado como somatória dos índices de exposição de cada substância, a partir da seguinte fórmula:

$$IE = C1 / L1 + C2 / L2 + \dots + Cn / Ln$$

Onde: IE = índice de exposição

C = concentração medida do componente

L = limite de exposição do componente

Quando o índice de exposição (individual ou somatório) for superior a 0,5, tem-se uma exposição acima do nível de ação e consideram-se trabalhadores expostos, conforme indicado anteriormente. Se superior a 1, há exposição excessiva.

2.7. A fixação de um LEO e adaptação a situações particulares

Os LEO's têm sido estabelecidos como guias de orientação e baseados nas estimativas de exposições ocupacionais. Tanto a fixação dos limites como as estimativas da exposição, na maioria das vezes, não permitem estabelecer uma correlação dose-efeito e dose-resposta adequada, mas simplesmente os limites de exposição segundo critério mais especulativo e político-social.

Esse fato nos leva a admitir que, por exemplo, um LEO de 100 ppm, não significa exatamente 100 ppm, mas algo entre 90 e 110 ppm ou mesmo um intervalo maior. Assim, 100 seria o valor central de uma faixa, cuja amplitude não é conhecida com exatidão.

Essa linha de pensamento leva a acreditar que os valores estimados como LEO's possuem uma faixa de variação suficientemente ampla para englobar pequenas variações que podem ser observadas no organismo

humano, dependente de gênero, raça, idade, ou ainda fatores relativos ao ambiente como clima, organização do trabalho, turnos de trabalho e duração de jornadas.

Com o avanço de pesquisas na área de Higiene Ocupacional, devem surgir estimativas cada vez mais precisas da exposição real dos trabalhadores.

Embora lentamente, caminha-se para uma diminuição da amplitude de variação ou da faixa de variação do LEO, aumentando gradativamente sua precisão e exatidão, não chegando a uma concentração única, precisa e exata, mas tendendo a ela.

Paralelamente ao desenvolvimento do conhecimento de cronotoxicologia e as modificações nas jornadas de trabalho que originam *exposições não usuais*, diferentes das 8 horas diárias e 40 horas semanais, observa-se cada vez mais a influência destes fatores no efeito observado nas exposições a concentrações próximas ao LEO.

A adaptação dos LEO's às jornadas não usuais tem sido estudada já há algum tempo, sendo o trabalho clássico de Brief e Scala, em 1975, um dos primeiros a considerar a extensão da jornada de trabalho como determinante para a redução proporcional do LEO, com uma fórmula relativamente simples para cálculo do fator de redução f :

$$f = \frac{8}{h} \times \frac{24-h}{16}$$

Onde h é o número de horas da jornada, podendo ser aplicado a um LEO como média ponderada pelo tempo ou teto, com exceção dos agentes que produzem apenas irritação.

Na portaria ministerial 3.214 de 1978, em sua Norma Regulamentadora número 15, anexo 11, tem-se uma edição reduzida e simplificada dos TLV de 1977, apresentando Limites de Tolerância apenas para substâncias que, na época, possuíam indicadores colorimétricos para suas avaliações instantâneas e esses valores foram reduzidos multiplicando-os pelo fator 0,78, que teria sido calculado em virtude da diferença na jornada de 40 para 48 horas semanais.

A partir do trabalho pioneiro de Brief e Scala, diversos outros foram realizados, no sentido de completar ou melhorar a adaptação, introduzindo conceitos como a meia-vida biológica da substância envolvida.

2.8. A extrapolação de valores para a população brasileira

Além das dificuldades de pesquisas em laboratório com animais, na expectativa de reproduzir todas as condições enfrentadas por um trabalhador, a

extrapolação dos resultados para o homem, mesmo com o auxílio da epidemiologia e estatística, ainda é bastante difícil, pois elas podem variar em função das condições de vida desse trabalhador. É necessária a criação de LEO's genuinamente brasileiros, considerando as diversas regiões do país, pois não é lícito aceitar um valor único a ser aplicado da mesma forma no norte e no sul do país.

Por outro lado, a realidade brasileira é rica em contrastes pois, da mesma forma que é possível encontrar um trabalhador braçal, em atividades classificadas como as mais agressivas à saúde, também é possível encontrar trabalhadores extremamente qualificados, em indústrias sofisticadas, com características de primeiro mundo, com salários e nível sócio-econômico bastante elevados.

Para os trabalhadores do primeiro grupo, a Higiene Ocupacional e a Segurança do Trabalho, não são prioritárias, mas alimentação, segurança pública e saneamento básico são fundamentais para que ele sobreviva, mantendo-se em seu trabalho. Para estes, apenas uma atuação básica da equipe de Saúde do Trabalhador e ações de Higiene e Toxicologia Ocupacional que aproximem a exposição ocupacional dos LEO's já são de grande valia.

Para os trabalhadores do segundo grupo, a adaptação do LEO a uma condição de trabalho não usual e o conhecimento da cronotoxicologia são fatores importantes para reduzir o risco do aparecimento de doença ocupacional.

2.9. Cronotoxicologia e ritmicidade biológica

O conceito de homeostase que prevalece em biologia infere que as funções fisiológicas e bioquímicas são relativamente constantes ao longo das 24 horas do dia ou mesmo em outros períodos como mês ou ano. O conceito de homeostase tem como origem a pesquisa realizada por Claude Bernard na França e Walter Cannon nos Estados Unidos, no final do século 19 e início do século 20. Naquela época, a pesquisa com seres humanos era conduzida geralmente no horário diurno e não à noite; raramente os estudos eram feitos em vários horários durante as 24 horas, com o intuito de acessar as possíveis variações temporais em organismos vivos.

Os métodos de pesquisa utilizados nessa época eram precários. Por exemplo, eram necessárias grandes quantidades de sangue para a realização de análises laboratoriais. Uma análise laboratorial de glicose no soro necessitava de aproximadamente um litro de sangue. Além disso, não existia tecnologia para ava-

liar determinadas funções biológicas, em animais de laboratório ou em humanos, continuamente por 24 horas ou mais; não havia computadores e softwares que fizessem sofisticadas análises estatísticas de séries temporais e de ritmos biológicos.

Atualmente a situação é muito diferente. A tecnologia atual permite a coleta de dados com um grande número de variáveis biológicas em animais de laboratórios e seres humanos durante 24 horas, e os modernos métodos analíticos requerem somente quantidades diminutas de sangue, urina, saliva, ou tecidos. Os resultados de milhares de investigações cronobiológicas (do ritmo biológico) revelam que o conceito de homeostase está incompleto.

Os mecanismos homeostáticos são responsáveis pela regulação de distúrbios momentâneos nas funções biológicas, enquanto que o ritmo biológico e o relógio biológico mantém o organismo para a realização de necessidades previsíveis ao longo do tempo, relativas ao ambiente externo, tais como o padrão de 24 horas, que influencia as atividades e o trabalho durante o dia e o sono à noite.

As funções biológicas têm uma organização temporal definida, isto é, uma estrutura no tempo que influencia cada aspecto da vida, incluindo a resposta das pessoas às substâncias potencialmente nocivas encontradas no ambiente de trabalho.

O ritmo circadiano frequentemente determina quando os sintomas de uma condição patológica emergirão e qual será a resposta dos pacientes aos testes de diagnóstico e às medicações, de acordo com a hora do dia, o período do ciclo menstrual e época do ano.

A estrutura do tempo biológico do organismo afeta a capacidade daqueles que trabalham em turnos para se adaptarem ao trabalho noturno. Este fato pode ter um papel importante na suscetibilidade e resistência dos trabalhadores a contaminantes potencialmente nocivos no ambiente de trabalho que, por sua vez, não é considerado quando se estabelecem padrões de exposição. Em muitas indústrias, o tradicional turno de 8 horas tem sido substituído por turnos chamados estendidos com duração de 10 ou 12 horas e, em alguns casos, até de 24 horas.

Uma vez que os Limites de Exposição Ocupacional do ponto de vista técnico e legal são usados pela Higiene e Toxicologia Ocupacional para assegurar segurança na exposição a agentes químicos, os horários dos turnos de trabalho estendidos deveriam também ser considerados. Entretanto, o ajuste desses valores baseado somente no aumento da duração da jornada de trabalho além das 8 horas pode não ser suficientemente protetor. O aumento da duração da jornada de trabalho, assim como o trabalho noturno, possibilitam exposições a substâncias poten-

cialmente perigosas em horários do ciclo circadiano diferentes do usual, quando a capacidade de biotransformação e excreção de um xenobiótico pode estar reduzida e, conseqüentemente, aumentando a possibilidade de aparecimento de efeito.

2.10. Hábito de fumar e limites de exposição ocupacional

O tabagismo é também um problema de higiene e toxicologia ocupacional, pois apesar de proibido o fumo em locais de trabalho, é possível ainda haver "fumante passivo" ou ainda o próprio fumante reclamar de alguma contaminação química de seu local de trabalho.

Tabela 2. Concentrações em ppm encontradas em fumaça de cigarro e os limites de exposição ocupacional da ACGIH e da NR-15.

Substância	Fumaça de um cigarro	TLV	NR-15
CO ₂	92.000	5.000	3.900
CO	42.000	25	39
Acetileno	31.000	18 % O ₂	19 % O ₂
Formol	30	0,3 C	1,6 T
Acetaldeído	3.200	25 C	78
Acroleína	150	0,1 C	-
Metanol	700	200	156
Acetona	1.100	500	780
Amônia	300	25	20
NO ₂	250	3	4 T
H ₂ S	40	10	8
HCN	1.600	4,7 C	8

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists; TLV, Threshold Limit Values; NR-15, Norma Regulamentadora 15; C, Ceiling; T, Teto.

Como se observa pela enorme diferença dos valores, é fácil concluir que o trabalhador simplesmente vai contra todos os esforços de monitoramento ambiental e biológico da equipe de saúde quando acende um cigarro.

2.11. Frequência da monitorização

De acordo com os resultados obtidos na avaliação ambiental e dentro de um Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA), são recomendadas novas avaliações com periodicidade bialenal em todos os setores ou atividades com valores abaixo do nível de ação.

Quando há concentrações entre o nível de ação e o Limite de Exposição Ocupacional, recomenda-se uma frequência semestral ou anual, dependendo da toxicidade do agente químico envolvido e da variabilidade encontrada nos resultados.

Dessa forma, pode-se ter uma série histórica de dados da exposição ocupacional, que permita introduzir medidas de controle sempre que necessárias e, no futuro, estabelecer ou refutar o nexo causal entre trabalho e agravos à saúde dos trabalhadores.

Nas situações com resultados acima do nível de ação e principalmente sobre o Limite de Exposição Ocupacional, recomenda-se uma reavaliação somente após a implantação de medidas de controle. Estes resultados fornecerão dados para estimar a periodicidade ideal, a fim de se obter um controle ambiental adequado destes locais de trabalho.

As frequências de avaliação anteriormente descritas podem variar ainda de acordo com a toxicidade da substância e das condições de trabalho como, por exemplo, cloro liquefeito em uma estação de tratamento de água, deve ter avaliação instantânea e contínua, 24 horas por dia, pois um pequeno vazamento pode significar a morte do operador, não havendo tempo para coleta de amostras, análises ou cálculos. Num outro exemplo, em um local de trabalho confinado com um sistema de ventilação não muito confiável, a avaliação deve ser mais frequente que em outro, considerando o mesmo processo e a mesma substância, porém mais aberto e com ventilação mais confiável.

Independentemente do controle periódico, novas avaliações devem ser realizadas sempre que surja algum fator interveniente na exposição, como, por exemplo, mudança de processo, rotina de trabalho, matéria-prima, fornecedores, equipamentos, entre outros.

2.12. Comparação da avaliação ambiental com a avaliação biológica

Concluída a avaliação ambiental, os resultados devem ser discutidos e antes de serem divulgados é conveniente compará-los com a avaliação biológica. Deve-se observar que não se trata de estabelecer uma correlação dose-efeito ou dose-resposta, isso é feito em institutos de pesquisa, e já se sabe que para uma dada substância, ao aumentar a exposição ocupacional, aumentam os efeitos individuais e a resposta da população.

Na prática, deve-se verificar se há casos de aumento de sinais e sintomas ou dos níveis dos indicadores e procurar explicá-los pela avaliação ambiental, da exposição por via cutânea, do modo de operação característico de um dado trabalhador ou mesmo da exposição extraprofissional.

As avaliações ambiental e biológica podem ser contemporâneas, não havendo, porém, necessidade de serem simultâneas, ou seja, realizadas no mesmo dia. Se a avaliação ambiental é feita de forma correta, apresentará qualquer dia ou semana do ano, inclusive nos dias em que a avaliação biológica tenha sido feita.

A avaliação ambiental é realizada por amostragem, necessitando da avaliação biológica para complementar a vigilância da saúde do trabalhador, pois alguma particularidade em seu trabalho que possa aumentar ou diminuir sua exposição pode não ser detectada na avaliação ambiental.

A avaliação biológica refere-se à exposição passada, horas, dias ou semanas, dependendo do agente enquanto a avaliação ambiental refere-se basicamente à exposição ocupacional no dia em que foi feita, podendo ser extrapolada para os demais dias de exposição considerando todos os fatores intervenientes na exposição.

Outro fato é que a avaliação ambiental limita-se à investigação da penetração da substância por via respiratória mas, como se sabe, é possível que ocorra penetração por outras vias para algumas substâncias. Finalmente, têm-se as diferenças individuais quanto ao metabolismo, fisiologia ou mesmo algum estado patológico particular do trabalhador. Estas variáveis somente podem ser estudadas com um exame médico periódico não pelo critério de amostragem, mas de todos os expostos.

3. MONITORAMENTO BIOLÓGICO

3.1. Conceitos gerais

O principal objetivo da Toxicologia Ocupacional é a prevenção de alterações da saúde dos trabalhadores expostos a fatores de risco diversos, entre eles, exposição a substâncias químicas. A presença de substâncias potencialmente tóxicas no ambiente de trabalho impõe que a exposição seja avaliada sistematicamente.

A prevenção de danos à saúde de trabalhadores somente pode ser alcançada se as condições de exposição ou práticas de trabalho forem definidas para que não apresentem risco inaceitável. As medidas preventivas destinadas a esse fim são conhecidas como procedimentos de monitoramento, ambiental e biológico.

O monitoramento biológico (MB) consiste na determinação dos agentes presentes no ambiente de trabalho ou de seus metabólitos nos tecidos, secreções, ar expirado dos indivíduos expostos para avaliar a exposição e o risco à saúde, comparando-se os resultados obtidos com as referências apropriadas. Os parâmetros estudados com este escopo são definidos como "indicadores biológicos, bioindicadores ou ainda de biomarcadores".

Até a metade dos anos de 1980 do século XX, na Europa e de forma muito incipiente no Brasil e em outros países subdesenvolvidos, o MB da exposição aos agentes químicos era aplicado apenas para substâncias que produziam efeitos deterministas, ou seja, que obedeciam a relação dose/resposta. De fato, nessa época era habitualmente afirmado: "de acordo com os atuais conhecimentos" não se pode aplicar indicadores para prevenir efeitos carcinógenos, mutagênicos ou alérgicos, uma vez que não se conhece a dose limiar destes efeitos. Para indivíduos expostos a essas substâncias o MB era utiliza-

do apenas para avaliar a exposição. No entanto, as pesquisas desenvolvidas nestas últimas décadas tornaram possível obter importantes informações que permitem a realização do MB para um número relevante de substâncias para as quais não se tem doses limiares, isto ocorre particularmente para agentes carcinogênicos.

A vigilância da saúde do trabalhador deve ser considerada separadamente do biomonitoramento, uma vez que seu objetivo é identificar alterações do estado de saúde na fase pré-clínica e não as alterações biológicas precoces.

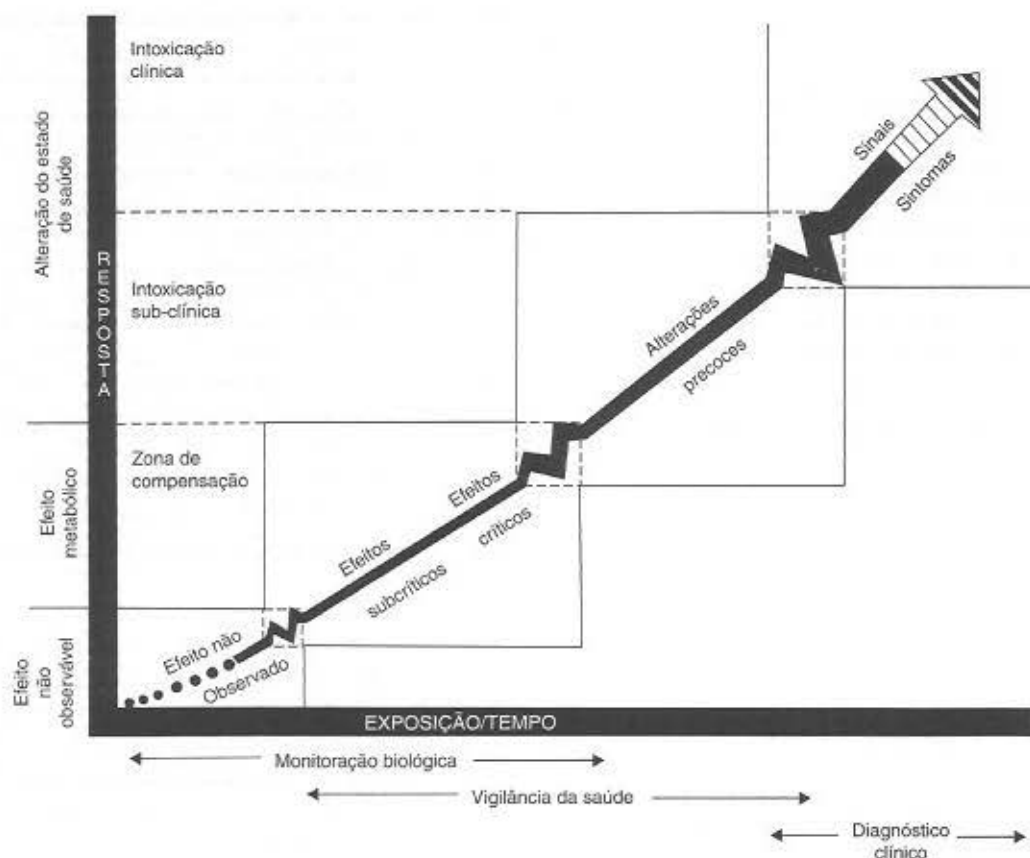


Figura 1. Campos de aplicação do monitoramento biológico. Extraído de FRANCO, G.; ALESSIO, L. Il monitoraggio biologico: concetti generali In: *Advances in occupational medicine*. V.1, p.1-15, 2000 (com autorização dos autores).

3.2. Vantagens e desvantagens do MB

A prática do MB oferece diversas vantagens em relação ao MA na avaliação da dose e do risco à saúde. A principal vantagem dos indicadores biológicos é que estes estão mais diretamente associados com os efeitos nocivos à saúde e, em consequência, oferecem melhor estimativa do risco para a saúde em relação ao monitoramento ambiental.

Entretanto, diversos fatores limitam a prática do MB. Um deles é representado pela existência de um número relativamente limitado de indicadores disponíveis frente ao número sempre crescente do processo produtivo. O conhecimento necessário para o emprego corrente de um indicador considera múltiplos aspectos, sobretudo as características toxicocinéticas e toxicodinâmicas do xenobiótico, em razão do elevado número de substâncias de uso industrial comum.

3.3. Indicadores biológicos

Indicador biológico (bioindicador ou biomarcador) constitui um parâmetro que evidencia a ocorrência de alguma alteração num sistema ou numa amostra biológica. A variável que exprime o indicador pode ser desde uma alteração molecular a uma alteração celular, desde uma doença clinicamente evidente até à morte. Utilizam-se atualmente indicadores bioquímicos, genéticos e celulares, com a disponibilidade de técnicas mais sofisticadas, para investigação das alterações dos processos macromoleculares e celulares.

Há três tipos de indicadores de exposição, de efeito, e de suscetibilidade, de acordo com os conceitos do National Research Council em 1987, que constituem instrumentos para explorar a evolução de eventos e comportamento do organismo em relação à exposição.

Um mesmo indicador biológico pode ser indicador de exposição e de efeito, como é o caso da carboxiemoglobina em exposição ao monóxido de carbono. Por outro lado, o mesmo bioindicador pode ser útil na prevenção e na detecção precoce da doença ou no diagnóstico da intoxicação por dado xenobiótico, uma vez que seus níveis vão aumentado proporcionalmente à intensidade da exposição e/ou do efeito.

3.3.1. Indicadores de dose interna

Os indicadores de dose podem ser expressão de uma simples exposição a uma substância química, do seu acúmulo ou em outras palavras da dose interna "real". A maioria dos bioindicadores da quantidade determinada no indivíduo reflete apenas a exposição, ou seja, a quantidade do xenobiótico absorvida pelo organismo. Quase nunca se detecta correlação entre este tipo de indicador e a intensidade dos efeitos biológicos observados nos trabalhadores expostos. Isto se deve, principalmente, à impossibilidade de se realizar análises em material biológico onde os bioindicadores refletiriam melhor os efeitos, como o líquido cefalorraquidiano, vísceras, tecidos, entre outros.

Toda vez que o indicador está correlacionado com a concentração da substância química presente no ambiente de trabalho, este é tido como indicador de exposição, como é o caso do ácido hipúrico, cuja concentração na urina correlaciona-se bem com a concentração de tolueno existente no ambiente de trabalho.

Muitos dos bioindicadores de dose interna não são seletivos, isto é, não representam apenas a exposição à determinada substância química, o que torna mais complexa a interpretação de resultados do biomonitoramento. Ultimamente, tem sido recomendado o uso da substância inalterada, preferencialmente ao seu produto de biotransformação, visando maior especificidade. Para a maioria dos solventes, sua

concentração na urina seria melhor bioindicador do que seus metabólitos.

Alguns bioindicadores de dose interna que indiretamente avaliam a quantidade ligada ao sítio alvo são os adutos formados pela ligação de alguns xenobióticos eletrofílicos (ou seus metabólitos eletrofílicos) à biomoléculas presentes no sangue periférico, podendo serem específicos para cada substância química. Os compostos genotóxicos que alcançam sua proteína alvo, o DNA, podem ser monitorados pela determinação de adutos formados entre o agente eletrofílico e a hemoglobina ou albumina, ou ainda com o DNA de linfócitos, com diferentes significados quanto ao tempo de exposição. O aduto com a hemoglobina reflete a dose interna acumulativa devido à exposição repetida, uma vez que a meia-vida do eritrócito no sangue é longa. A medida destes adutos envolve a determinação de adutos com cisteína, metionina, ácidos glutâmico ou aspártico ou mais comumente, os formados com o N-terminal da valina. Por outro lado, o aduto formado com a albumina reflete um menor período de exposição (aproximadamente 20 dias). Uma vantagem do aduto formado com a albumina em relação ao aduto com DNA é que potentes metabólitos ativos interagem com a proteína, assim que são liberados na corrente sangüínea, sem ter de permear membranas celulares ou ser biotransformado na célula usada no MB. Por outro lado, se o aduto deve refletir o nível celular no sítio alvo, o aduto com a hemoglobina seria melhor biomarcador da dose no tecido alvo.

Assim, de acordo com seu significado, pode-se distinguir:

- **Indicador de dose usual.** É o caso do cádmio no sangue que se correlaciona com o cádmio presente no ambiente de trabalho e do tricloroetanol urinário que se correlaciona com o tricloretileno no ambiente de trabalho.
- **Indicadores de exposição acumulativa.** Constituem-se numa expressão do acúmulo progressivo da substância química. Este é o caso de substâncias lipofílicas, tais como as bifenilas policloradas (PCBs) e inseticidas organoclorados que se acumulam nos tecidos adiposos, assim como de metais como o chumbo que se acumula nos ossos e do cádmio que se acumula no parênquima hepático e renal. Os indicadores biológicos de dose interna que representam o acúmulo de xenobiótico no organismo, não são comumente utilizados no monitoramento biológico pela dificuldade de obtenção de amostras como o tecido adiposo e o tecido ósseo. As técnicas não invasivas para estas determinações, como a ressonância nuclear magnética, ainda não estão disponíveis para análises rotineiras.

- **Indicadores de dose interna "real".** Estes permitem avaliar a concentração da substância química metabolicamente ativa. É o caso da concentração de chumbo presente na forma difusível no plasma, isto é, a fração do metal que, ao contrário da fração ligada aos eritrócitos, está no estágio de alcançar o órgão alvo exercendo o seu efeito nocivo. Outros exemplos de dose real são aqueles da 2,5-hexanodiona na exposição ao n-hexano e a metiletilcetona para os referentes aos adutores de DNA, expressão de uma alteração do genoma que é, todavia, passível de reparo.

Para exemplificar estes diferentes significados dos indicadores biológicos de dose interna, tem-se o chumbo inorgânico. Nos trabalhadores expostos, existe boa correlação entre a exposição ao chumbo no ambiente de trabalho e os níveis de chumbo no sangue (Pb-S); portanto, a plumbemia pode ser utilizada como teste de exposição. O Pb-S poderia também ser utilizado como indicador de dose verdadeira se permitisse avaliar a concentração de chumbo no sítio onde o metal exerce sua atividade.

O chumbo absorvido é distribuído aos vários tecidos e órgãos. No sangue, cerca de 90-95% do metal estão ligados aos glóbulos vermelhos e o restante no plasma, parte ligados às proteínas plasmáticas e parte na forma livre, difusível. Este Pb difusível está em equilíbrio com a quantidade do metal absorvido, eliminado e acumulado nos tecidos; portanto, sua determinação possibilitaria uma melhor avaliação da dose real.

Por limitações de ordem analítica, o chumbo plasmático livre não é determinado rotineiramente. Todavia, pode ser feita uma avaliação indireta, através do chumbo quelado, isto é, aquela quantidade que é eliminada na urina após a administração de um quelante, como o versenato de cálcio. Este fármaco liga somente o Pb difusível presente no plasma e nos líquidos intersticiais. Sendo assim, o Pb quelável pode representar um exame de dose verdadeira.

3.3.2. Indicadores de efeito

O monitoramento de efeitos é realizado com a avaliação de alterações biológicas precoces, reversíveis que se desenvolvem no órgão crítico. Neste caso, o monitoramento de efeitos pode ser considerado como um instrumento utilizado na avaliação de risco ao estado de saúde do indivíduo exposto. Para serem utilizados no MB, isto é, na prevenção de intoxicações ocupacionais, estes bioindicadores devem servir para mostrar efeitos ainda considerados não-nocivos, ou seja, não associados com alteração funcionais das células. A utilização destes indicado-

res requer conhecimento dos mecanismos de ação tóxica do agente químico.

Indicadores de efeito crítico. Os indicadores de efeito crítico compreendem os indicadores de efeitos subcrítico e crítico. Entende-se por efeito crítico alteração biológica precoce, reversível que se manifesta no órgão crítico. O estudo da síntese do heme na exposição ao chumbo inorgânico permitiu definir com clareza estes conceitos. A diferença entre estes indicadores é apreciável quando se considera a inibição de atividade da δ -aminolevulinico desidratase eritrocitária (δ -ALA-D) promovida pelo chumbo inorgânico com o significado de indicador de efeito subcrítico, enquanto que a determinação da concentração urinária do ácido δ -aminolevulinico (δ -ALA-U) assume o significado de indicador de efeito crítico.

Indicadores de efeito pré-clínico. Permitem identificar as alterações no órgão alvo, geralmente ainda reversíveis e que precedem o aparecimento do quadro clínico. Pertencem a esta categoria de indicadores a microproteinúria ou proteínas de baixo peso molecular tais como a β_2 -microglobulina (β_2 M) e a proteína de ligação ao retinol (RBP - retinol binding protein) que expressam uma alteração nos túbulos renais, principalmente nos proximais, decorrente de uma exposição ao cádmio.

3.3.3. Indicadores de suscetibilidade

O termo indicador biológico de suscetibilidade exprime uma condição adquirida ou congênita. Tem como base a capacidade limitada do organismo de fazer frente à exposição a uma substância química específica. Esta categoria de indicador pode evidenciar alterações da absorção e distribuição, interações com macromoléculas, assim como a capacidade de produzir modificações no organismo. Desse modo influencia na extensão da doença provocada pela exposição ao agente tóxico. Um exemplo de indicador com esta característica é a capacidade do organismo em *acetilar* moléculas, tais como os metabólitos de algumas aminas aromáticas (4-aminobifenilas), capacidade esta que resulta na probabilidade do desenvolvimento de câncer da bexiga. Apesar dos estudos atuais serem promissores, o número de indicadores válidos é limitado, por exemplo, glicose-6-fosfato desidrogenase e α_1 antitripsina. Por outro lado a utilização desses tipos de indicadores poderia delinear situações de seleção de trabalhadores discriminando alguns destes e condicionando um limite do direito ao trabalho e com implicações éticas no comportamento do médico do trabalho. Até o momento, testes genéticos de suscetibilidade realizados com finalidade de preve-

nir as doenças ocupacionais são pouco relevantes, uma vez que carecem de valor prognóstico.

3.4. Vigilância da saúde

A manutenção do estado de saúde dos trabalhadores expostos a substâncias químicas e de forma ainda mais abrangente, da população exposta a substâncias de natureza variada e estranhas ao organismo, requer uma abordagem multidisciplinar aplicada para prevenir qualquer alteração biológica que possa ser decorrente de uma exposição excessiva a tais substâncias.

A vigilância da saúde (*health surveillance*) pode assumir vários significados, de acordo com as diferentes situações na qual ela atua. No âmbito do seminário "Assessment of Toxic Agents at the Workplace" organizado pela Commission of the European Communities, US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) e pela Occupational Safety and Health Administration (OSHA) realizado em 1980 em Luxemburgo, a vigilância da saúde foi conceituada como: *realização de exames médicos – fisiológicos periódicos dos trabalhadores expostos, efetuados com a intenção de proteger a saúde e prevenir a doença ligada com a atividade de trabalho, enquanto que a patologia ocupacional esta fora do escopo deste conceito*. Em outras palavras, o conceito de vigilância da saúde (vigilância médica) assume uma validade diferente desde que realizada com a finalidade de prevenir, individualizar e intervir na moléstia ocupacional e, desta forma, incluir o diagnóstico da moléstia. Assim, pode-se conceituar vigilância da saúde como segue: *atividade sanitária desenvolvida pelo médico do trabalho com o objetivo de evidenciar o mais precoce possível, as alterações do estado da saúde que podem ser consequência da exposição a uma substância química e podem tornar presente uma contra indicação da exposição a essa substância*.

O MB é um dos instrumentos que o médico do trabalho dispõe para desempenhar corretamente um programa de vigilância da saúde, de acordo com a NR 7 da portaria 3214 do MT, o Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional o PCMSO. Enquanto o MB planeja individualizar condições de exposição inseguras para a saúde (exposição excessiva), a vigilância da saúde tem como escopo avaliar o estado de saúde e identificar os indivíduos que apresentam alterações precoces da saúde. Por este motivo, são importantes também outros parâmetros que poderão descobrir efeitos pré-clínicos e alterações funcionais. A vigilância da saúde deve portanto se distinguir do diagnóstico da doença que ocorre habitualmente pela inadequação das medidas preventivas.

A Organização Internacional do Trabalho – OIT (International Labour Office) publicou o *Technical*

and Ethical Guidelines for Worker's Health Surveillance, na qual se verifica um conceito articulado com o objetivo da vigilância da saúde e, em particular, especificando que os programas de vigilância da saúde deverão ser utilizados com finalidades preventivas com os seguintes objetivos:

- descrever as condições de saúde da população de trabalhadores e dos grupos sócio econômico por meio da estimativa da ocorrência de doenças e infortúnios;
- estimular os estudos de epidemiologia ocupacional com o objetivo de identificar os fatores de risco relativos;
- prever a ocorrência de infortúnios e doenças com o objetivo de focalizar intervenções preventivas específicas;
- predispor pesquisas que permitam eliminar as causas de infortúnio e doença, além de melhorar o prognóstico através da cura e da reabilitação;
- avaliar a eficiência das medidas preventivas planejadas.

3.5. Métodos de monitoramento biológico

Os métodos de MB aplicados são de três tipos.

3.5.1. Determinação de substância química ou de seus metabólitos nos fluidos biológicos.

A maior parte dos exames disponíveis pertence a este grupo.

- Exames seletivos – determinação da substância química inalterada ou de seu produto de biotransformação em fluidos biológicos.
- Exames não seletivos – determinação da positividade para diazo compostos e seus metabólitos na urina, no curso da exposição às aminas aromáticas; determinação de tioéteres urinários; determinação de mutagenicidade na urina.

Devido a sua pequena especificidade e notável variabilidade individual, estes exames não seletivos têm um valor limitado para o controle de um único indivíduo, podendo, por outro lado, serem utilizados para identificar populações de risco.

3.5.2. Determinação de efeito associado com a dose

Estes exames compreendem indicadores baseados na quantificação dos efeitos correlacionados com a dose interna. Como a sua utilização está baseada no conhecimento do mecanismo de ação da

substância no órgão crítico, freqüentemente incerto, entende-se a razão do seu número limitado. Um exemplo deste tipo de indicador é representado pela atividade enzimática da acetilcolinesterase eritrocitária (colinesterase "verdadeira").

3.5.3. Determinação direta de substância no sítio onde ocorre a ação

Toda vez que o sítio onde ocorre a ação tóxica é de fácil acesso, este tipo de indicador permite avaliar o risco para a saúde de forma mais acurada do que qualquer outro tipo de exame. Como exemplo de um exame amplamente utilizado tem-se a determinação da carboxiemoglobina, seja no caso de exposição ao monóxido de carbono, seja no caso da exposição ao cloro de metileno. O desenvolvimento recente de técnicas sofisticadas permitiu a determinação com elevada sensibilidade e especificidade de pequenas alterações no órgão alvo tais como a molécula do DNA por parte de substâncias altamente reativas, como é o caso das mutagênicas e carcinógenas.

Desta forma, os adutores de DNA podem ser determinados nos leucócitos ou como produtos de degradação na urina, permitindo a avaliação da dose interna biologicamente eficaz. Porém, estes métodos utilizados no estudo de populações não são ainda de uso corrente.

3.6. Interpretação de resultados de monitoramento biológico

3.6.1. Limites biológicos de exposição

Estes limites são equivalentes aos padrões e recomendações fornecidas para as concentrações de agentes químicos no ambiente de trabalho, considerando concentrações de indicadores biológicos que não apresentam risco à saúde dos trabalhadores. Estes limites devem ser vistos como níveis de advertência, propostos com base no conhecimento da relação dose-resposta, e não como valores que separam exposições seguras de exposições de risco.

Diversas são as entidades e pesquisadores que têm se preocupado com o estabelecimento destes limites. As maneiras pelas quais estes padrões são estabelecidos apresentam variação.

Derivados matematicamente dos limites de exposição ambiental, por exame da concentração de agente químico ou de seu metabólito que deverá existir no material biológico de um trabalhador, após 8 horas de exposição média ponderada pelo tempo no nível considerado limite (TLV-TWA). São os denominados *Biological Exposure Index* - BEI pela ACGIH. Este mesmo conceito foi a base da pro-

posição dos *Expositions Equivalentes für Krebs-zeugende Arbeitsstoffe* - EKA para a exposição aos agentes carcinogênicos, pela Comissão do Senado da Alemanha. A proteção para a saúde representada por tais limites depende da adequação dos limites ambientais e da possibilidade de se estimarem correlações entre os dois.

Tais valores estão baseados na relação entre os níveis de exposição ao agente químico e o nível do indicador (exposição ao estireno, determinação do ácido mandélico na urina) ou, sobre a relação entre o nível do indicador e os efeitos biológicos como no caso do cádmio na urina.

O valor de um indicador biológico inferior ao correspondente BEI tem assim, relativa aceitação ou tolerância a exposição. Todavia, assim como nos valores de exposição ambiental, estes não correspondem a situações privadas de risco para a saúde. Não garantem, portanto que cada trabalhador que apresente constantemente valores do MB inferiores ao índice relativo venha a ter alterações do seu estado de saúde.

Baseados em estudos epidemiológicos, clínicos e toxicológicos da relação entre a concentração medida de um agente químico ou de seu metabólito em fluidos biológicos e as consequências para a saúde. São os níveis de ação da biomonitorização relacionados diretamente com a saúde. Estes são idealmente derivados do estudo de acompanhamento por longo prazo de trabalhadores expostos 8h/dia, 5 dias/semana, por toda a vida profissional, abaixo dos quais nenhum efeito adverso à saúde tenha sido observado. A *German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemicals Compounds in the Work Area* definiu desta maneira seus limites biológicos, os *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Wert-BAT*. Estes valores são difíceis de serem obtidos com confiança.

Derivados de boas práticas no trabalho. São limites observados pela determinação de concentrações de agentes químicos e/ou de seus metabólitos em trabalhadores expostos em locais onde se aplicam as boas práticas de trabalho. Para alguns agentes químicos, que são absorvidos extensivamente pela pele, esta é usualmente a única maneira de determinar seus limites biológicos.

Na maioria dos países, os limites biológicos de exposição constituem recomendações que devem ser usadas por profissionais habilitados na tomada de decisões relativas à proteção da saúde dos trabalhadores. No Brasil, o **Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP)** consta da Norma Legal desde 1983, atualizado em 1994 pela Portaria n. 24 de 29/12/1994.

Tabela 3. Parâmetros para o monitoramento biológico da exposição ocupacional a alguns agentes químicos.

Agente químico	Material biológico	Análise	Vr	IBPM	Método Analítico	Amostragem	Interpretação
Anilina	urina sangue	p-aminofenol e/ou metemoglobina	até 2%	50 mg/g creat 5%	CG E	FJ FJ 0-1	EE SC+
Arsênio	urina	arsênio	até 10 µg/g creat	50 µg/g creat	E ou EAA	FS+T-6	EE
Cádmio	urina	cádmio	até 2 µg/g creat	5 µg/g creat	EAA	NCT-6	SC
Chumbo inorgânico	sangue urina sangue	chumbo e ac. delta aminolevulínico zincoprotoporfirina	até 40 µg/100 mL até 4,5 µg/g creat até 40 µg/100 mL	60 µg/100 mL 10 mg/g creat 100 µg/100 mL	EAA E HF	ECT-1 NCT-1 NCT-1	SC SC SC
Chumbo tetraetila	urina	chumbo	até 50 µg/g creat	100 µg/g creat	EAA	FJ 0-1	EE
Cromo hexavalente	urina	cromo	até 5 µg/g creat	30 µg/g creat	EAA	FS	EE
Diclorometano	sangue	carboxiemoglobina	até 1% NF	3,5% NF	E	FJ 0-1	SC+
Dimetilformamida*	urina	n-metilformamida		40 mg/g creat	CG ou CLAD	FJ	EE
Dissulfeto de carbono**	urina	ac. 2-tiotiazolidina		5 mg/g creat	CG ou CLAD	FJ	EE
Ésteres organofosforados e carbamatos	sangue	acetilcolinesterase eritrocitária ou	determinar atividade pré-ocupacional	30% de depressão da atividade inicial	—	NC	SC
		colinesterase plasmática ou		50% de depressão da atividade inicial	—	NC	SC
		colinesterase eritrocitária e plasmática (sangue total)		25% de depressão da atividade inicial	—	NC	SC
Estireno	urina	ác. mandélico e/ou		0,8 g/g creat	CG ou CLAD	FJ	EE
	urina	ác. fenil-glioxílico		240 mg/g creat	CG ou CLAD	FJ	EE
Etil-benzeno	urina	ác. mandélico		1,5 g/g creat	CG ou CLAD	FS	EE
Fenol	urina	fenol	20 mg/g creat	250 mg/g creat	CG ou CLAD	FJ 0-1	EE
Fluor e fluoretos	urina	fluoreto	até 0,5 mg/g creat	3 mg/g creat no início e 10 mg/g no final da jornada	IS	PP+	EE
Mercúrio inorgânico	urina	mercúrio	até 5 µg/g creat	35 µg/g creat	EAA	PUT 12	EE
Metanol	urina	metanol	até 5 mL	15 mg/L	CG	FJ 0-1	EE
Metiletilcetona***	urina	metiletilcetona		2 mg/L	CG	FJ	EE
Monóxido de carbono	sangue	carboxiemoglobina	até 1% NF	3,5% NF	E	FJ 0-1	SC+
N-hexano*	urina	2,5 hexanodiona		5 mg/g creat	CG	FJ	EE
Nitrobenzeno	sangue	metahemoglobina	até 2%	5%	E	FJ 0-1	SC+
Pentaclorofenol	urina	pentaclorofenol		2 mg/g creat	CG ou CLAD	FS+	EE
Tetracloroetileno	urina	ác. tricloroacético		3,5 mg/L	E	FS+	EE
Tolueno	urina	ác. hipúrico	até 1,5 g/g creat	2,5 g/g creat	CG ou CLAD	FJ 0-1	EE
Tricloroetano	urina	triclorocompostos totais		50 mg/g creat	E	FJ	EE
Tricloroetileno	urina	triclorocompostos totais		300 mg/g creat	E	FJ	EE
Xileno	urina	ac. metil hipúrico		1,5 g/g creat	CG ou CLAD	FJ	EE

Creat = creatinina

Significado das abreviaturas e símbolos usados na Tabela 3:**Abreviaturas**

IBMP	Índice Biológico Máximo Permitido é o valor máximo do indicador biológico para o qual se supõe que a maioria das pessoas ocupacionalmente expostas não corre risco de dano à saúde. A ultrapassagem deste valor significa exposição excessiva.
VR	Valor de Referência da Normalidade: valor possível de ser encontrado em populações não expostas ocupacionalmente.
NF	Não fumantes.

Método Analítico Recomendado

E	Espectrofotometria ultravioleta/visível.
EAA	Espectrofotometria de absorção atômica.
CG	Cromatografia de fase gasosa.
CLAD	Cromatografia líquida de alto desempenho.
IS	Eletrodo íon seletivo.
HF	Hematofluorômetro.

Condições de Amostragem

FJ	Final do último dia de jornada de trabalho (recomenda-se evitar a primeira jornada da semana).
FS	Final do último dia de jornada da semana.
FS+	Início da última jornada da semana.
PP+	Pré e pós a 4ª jornada da semana.
PU	Primeira urina da manhã.
MC	Momento de amostragem "não crítico": pode ser feito em qualquer dia e horário, desde que o trabalhador esteja em trabalho contínuo nas últimas 4 semanas e sem afastamento maior que 4 dias.
T-1	Recomenda-se iniciar a monitorização após 1 mês de exposição.
T-6	Recomenda-se iniciar a monitorização após 6 meses de exposição.
T-12	Recomenda-se iniciar a monitorização após 11 meses de exposição.
O-1	Pode-se fazer a diferença entre pré e pós jornada.

Interpretação

EE	O Indicador Biológico é capaz de indicar uma exposição ambiental acima do Limite de Tolerância, mas não possui, isoladamente, significado clínico ou toxicológico próprio, ou seja, não indica doença, nem está associado a um efeito ou disfunção de qualquer sistema biológico.
SC	Além de mostrar uma exposição excessiva, o Indicador Biológico tem também significado clínico ou toxicológico próprio, ou seja, pode indicar doença, estar associado a um efeito ou a uma disfunção do sistema biológico avaliado.
SC+	O Indicador Biológico possui significado clínico ou toxicológico próprio, mas, na prática, devido a sua meia-vida biológica, deve ser considerado com EE.

Vigência

*P-18:	A inspeção do trabalho passará a exigir avaliação deste indicador biológico 18 meses após publicação desta norma.
**P-24:	A inspeção do trabalho passará a exigir avaliação deste indicador biológico 24 meses após publicação desta norma.
***P-12:	A inspeção do trabalho passará a exigir avaliação deste indicador biológico 12 meses após publicação desta norma.

3.6.2. Valores de referência

Os valores de referência (VR) são quesitos indispensáveis ao MB de substâncias cujo indicador está também presente no material biológico independentemente da exposição ocupacional. Os níveis nos indivíduos expostos que permitem o estabelecimento de estratégias de controle devem ser confrontados com o nível deste mesmo indicador determinado em uma população cuja característica principal é a de

temente da exposição ocupacional. Os níveis nos indivíduos expostos que permitem o estabelecimento de estratégias de controle devem ser confrontados com o nível deste mesmo indicador determinado em uma população cuja característica principal é a de

não estar exposta, por motivo profissional ou por situação particular ambiental à substância química considerada. Idealmente, não deve diferir da população exposta por características que afetem o indicador biológico.

Ao se usarem os valores de referência reportados na literatura, para diferentes países, corre-se o risco de cotejar dados de populações que apresentam diferentes características.

Diversos são os fatores ambientais (contaminantes de água, alimentos, ar, tabaco, bebidas alcoólicas, entre outras), fisiológicos (idade, sexo, variações circadianas etc.) e patológicos (doenças diversas) que podem afetar os valores de referência dos indicadores. A característica da população de referência precisa ser bem definida, o que se faz através de questionário, exames hematológicos e bioquímicos, atestando o estado de saúde do voluntário.

Portanto, o estabelecimento dos valores de referência constitui-se numa operação complexa. O número de indivíduos (n) deve ser grande para que possa avaliar de modo adequado a população não-exposta ocupacionalmente de uma região; o estudo deve ser feito periodicamente, uma vez que as condições de contaminação ambiental variam com o tempo; o custo é elevado; o trabalho deve ser feito por equipe multiprofissional.

3.6.3. Conhecimentos necessários à interpretação de resultados

O MB pode ser realizado para um número relativamente limitado de substâncias, seja por falta de requisitos necessários para que o indicador possa ser considerado confiável, seja pela falta de valores de referência apropriados. Entre os requisitos considerados necessários para a escolha responsável de um indicador por parte do médico do trabalho, deve-se ter presente: (1) o conhecimento da toxicocinética e toxicodinâmica, (2) o conhecimento das relações dose/efeito e dose/resposta, (3) a disponibilidade de técnicas analíticas confiáveis (precisas e acuradas), (4) amostragem de fácil execução. Uma correta implementação de um programa de MB não pode prescindir da análise de custo/benefício com o objetivo de tornar eficiente o programa.

3.6.4. Interpretação com base individual ou de grupo

Os resultados do programa de MB podem ser interpretados com base individual ou de grupo. Para que um dado seja confiável num único trabalhador

é necessário que a sua variabilidade individual seja limitada e que o indicador seja suficientemente específico. A confiabilidade de um indicador na avaliação da exposição ou do efeito, depende de diversos fatores, entre os quais assume particular importância as características de cada indivíduo, independentemente da exposição ou técnica analítica. Entre os principais fatores ligados ao indivíduo, têm-se: parâmetros estudados, os hábitos alimentares (consumo de peixes e crustáceos associados com o aumento do arsênio urinário), ingestão de álcool (interfere na biotransformação de vários solventes), hábito de fumar associado com maior absorção de metais e solventes, uso de fármacos indutores do sistema enzimático CYP (interfere com o metabolismo de alguns solventes). A interpretação em base de grupo é geralmente mais ágil. Se todos os dados resultam abaixo do correspondente limite biológico de exposição a situação de exposição é aceitável. Se a maior parte dos dados está abaixo dos limites biológicos, a situação de exposição requer uma intervenção para melhorar as condições de exposição. Os dados, enfim, podem apresentar uma distribuição diferente (bimodal ou polimodal) em que a maior parte dos valores é inferior ao índice biológico. Neste caso os valores são indicativos de uma sobre-exposição e permitem a individualização dos trabalhadores empregados numa atividade caracterizada por uma exposição maior ou de trabalhadores que absorvem maior quantidade do contaminante como causa da sua insuficiente formação para executar o trabalho corretamente.

3.7. Uso prático de indicadores biológicos

Um indicador ideal deveria depender da velocidade de absorção, biotransformação e excreção. Numerosos fatores, todavia, exercem influência sobre o comportamento do indicador. O tempo de amostragem é uma das variáveis mais críticas a considerar, uma vez que o retardo de uma coleta ao final da exposição pode causar um erro que, no caso de substâncias de meia-vida curta, pode atingir um fator de 10.

Uma forma de amostragem incorreta, tal como a falta de conservação da amostra com critérios pré-definidos pode ser causa de erro, assim como é importante a coleta da amostra em recipiente adequado. As amostras utilizadas com mais frequência são: sangue, urina e ar expirado. Ainda que o sangue seja considerado o meio mais confiável para determinar indicadores de exposição, é necessário considerar que substâncias muito voláteis podem apresentar variações sérias e incontroláveis. A urina, considerada material mais cômodo para a amostragem de uma população a ser monitorizada, quando colhida num período de 24 ho-

ras, fornece dados bastante compatíveis aos efeitos da exposição. Entretanto, a urina pode apresentar muitas vezes flutuações nos resultados.

4. BIBLIOGRAFIA

- ACGIH American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Limites de exposição (TLV's) para substâncias químicas e agentes físicos e limites biológicos de exposição*. Cincinnati (OH); 2006. Tradução da Associação Brasileira de Higiênistas Ocupacionais: São Paulo, 2006.
- AITIO, A.; KALLIO, A. Exposure and effect monitoring: a critical appraisal of their practical application. *Toxicol Lett.*, v.108, p.137-147, 1999.
- ALESSIO, L.; BURATTI, M.; BERTELLI, G.; DEL'ORTO, A. In: BERTAZZI, P.A.; ALESSIO, L.; DUCA, P.G.; MARUBINI, E. eds. *Monitoraggio biologico negli ambienti di lavoro. Principi - Metodi - Applicazioni*. Milano: Collana Franco Angeli. 1984. p.23-56
- APOSTOLI, P.; MINOIA, C.; GILBERTI, M.E. Determination of beryllium in urine by Zeeman graphite furnace atomic adsorption spectrometry in chemical laboratory and toxicology. London: Pergamon Press, 1992. p.495-516.
- APOSTOLI, P.; BARTOLI, D.; ALESSIO, L.; BUCHET, J.P. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup. Environ. Med.*, v.12, p.825-832, 1998.
- APOSTOLI, P.; GIUSTI, S.; BARTOLI, D.; PERICO, A.; BAVAZZANO, P.; ALESSIO, L. Multiple exposure to arsenic, antimony and other elements in art glass manufacturing. *Am. J. Ind. Med.*, v.34, p.65-72, 1998.
- APOSTOLI, P. Elements in environmental and occupational medicine. *J. Chromatogr. B*, v.778, p.63-97, 2002.
- APOSTOLI, P. Rischii correlati all'esposizione lavorativa a metalli. *Linee Guida SIMLII per i medici del lavoro*, Pavia 19-20 maggio 2003.
- APOSTOLI, P.; CORTESI, I. *Quadro sulle criticità ambientali delle acciaierie elettriche. Atti del Convegno Nazionale su "Quadro di riferimento sull'impatto ambientale dell'industria metallurgica"*, Brescia, 12 giugno 2003.
- BERGDAHL, I.A.; SCHUTZ, A.; GERHARDSSON, L.; JENSEN, A.; SKEFERING, S. Lead concentration in human plasma, urine, and whole blood. *Scand. J. Work Environ. Health*, v.23, p.289-293, 1997.
- BOCCA, B.; FORTE, G.; PETRUCCI, F.; SENOFONTE, O.; VIOLANTE, N.; ALIMONTI, A. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Ann. Ist. Super. Sanità*, v.41, p.165-70, 2005.
- BRASIL, Ministério do Trabalho. *Portaria ministerial número 3214, normas regulamentadoras número 1 a 28 e anexos*. Brasília (DF): Diário Oficial da União; 28/12/1978.
- BRASIL, Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho, *Portaria 24, de 29 de dezembro de 1994*, Diário Oficial, Brasília, 1994, p.21278-21282.
- BRIEF, R.; SCALA, R.A. Occupational Exposure Limits for Novel Work Schedules. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, v.6, p.467-469, 1975.
- BRODEUR, J. et al. Adjustment of Permissible Exposure Values to Unusual Work Schedules. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, v.62, p.584-594, 2001.
- BURTAN, R.C.; HAIMES, S.C. Occupational medical surveillance. In: CLAYTON, G.D.; CLAYTON, F.E. eds. *PATY's Industrial Hygiene and Toxicology*, v.2, part D. New York: Wiley & Sons, 1994, p.31-319.
- COLACIOPPO, S. Avaliação da Exposição Profissional a Fumos Metálicos em Operações de Solda. *Rev. Bras. Saúde Ocup.*, v.49, p.13, 1985.
- COLACIOPPO, S. Limites de Exposição in FISCHER, F.M.; GOMES, J.R.; COLACIOPPO, S. Org. *Tópicos de Saúde do Trabalhador*, São Paulo: Hucitec, 1989.
- COLACIOPPO, S.; SMOLENSKY, M.H. A importância do Estudo da Ritmicidade Biológica para a Higiene e Toxicologia Ocupacional. In: FISCHER, F.M.; MORENO, C.R.; ROTEMBERG, L. eds. *Trabalho em Turnos e Noturno na Sociedade 24 Horas*. São Paulo: Atheneu, 2003.
- DE BOER, J.L.; RITSEMA, R.; PISO, S.; VAN STADEN, H.; VAN DEN BELD, W. Practical and quality-control aspects of multi-element analysis with quadrupole ICP-MS with special attention to urine and whole blood. *Anal. Bioanal. Chem.*, v.379, p.872-880, 2004.
- DEEDWANIA, P.C. ed. *Circadian rhythms of cardiovascular disorders*. Armonk, NY: Futura Press Inc., 1997.
- FISCHER, F.M. et al. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. *Scandinavian Journal of Work Environmental Health*, v.23, p.289-298, 1997.
- FOÀ, V.; ALESSIO, L. Biological monitoring. General principles. In: STELLMANN, L. ed. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. 4.ed. vol. 1. Geneva: ILO, 1998. p. 27.2-27.6
- FOÀ, V.; COLOMBI, A. Tossicologia professionale. In AMBROSIO, L.; FOÀ, V. eds. *Trattato di Medicina del Lavoro*. Torino: Utet, 1996. p.149-170.
- FRANCO, G.; ALESSIO, L. Il monitoraggio biologico: concetti generali In: *Advances in occupational medicine*, vol. 1., 2000. p. 1-15.
- FUKUI, Y.; MIKI, M.; UKAI, H.; OKAMOTO, S.; TAKADA, S.; IKEDA, M. Comparison of colorimetric and HPLC methods for determination of delta-aminolevulinic acid in urine with reference to dose-response relationship in occupational exposure to lead. *Ind. Health.*, v.43, p.691-698, 2005.
- GOLDONI, M.; CATALANI, S.; DE PALMA, G.; MANINI, P.; ACAMPA, O.; CORRADI, M.; BERGONZI, R.; APOSTOLI, P.; MUTTI, A. Exhaled breath condensate as a suitable matrix to assess lung dose and effects in workers exposed to cobalt and tungsten. *Environ. Health Perspect.*, v.112, p.1293-1298, 2004.
- GREGUS, Z.; KLAASSEN, C.D. Mechanisms of toxicity. In: KLAASSEN, C.D. ed. *CASARETT and DOULL's Toxicology: the basic science of poisons*. New York: MacGraw-Hill, 1996. p. 35-74.
- HAUS, E.; TOUITOU, Y. eds. *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
- INTERNATIONAL LABOUR OFFICE: *Technical and ethical guidelines for worker's health surveillance*. Geneva: ILO, 1998.
- JAYJOCK, M.A.; LEWIS, P.G.; LYNCH, J.R. Quantitative level of protection offered to workers by ACGIH threshold limit values occupational exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, v.62, p.4-11, 2001.

- LAUWERYS, R.R.; PERRINE, H. *Industrial chemical exposure: guidelines for biological monitoring*. 2.ed., Boca Raton: Lewis Publishers, 1993.
- Liedel, N.A. et al. *Occupational exposure sampling strategy manual*. NIOSH National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati (OH): DHEW (NIOSH) publication, 1977. p.77-173.
- MARTIN, R.J. ed. *Nocturnal asthma. Mechanisms and treatment*. New York: Futura Press Inc, 1993.
- MUTTI, A. Biological monitoring in occupational and environmental toxicology. *Toxicol. Lett.*, v.108, p.77-89, 1999.
- NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL - COMMITTEE ON BIOLOGICAL MARKERS. Biological markers in environmental health. *Environ. Health Perspect.*, v.74, p.3-9, 1987.
- NERI, G.; APOSTOLI, P. Risultati della ricerca cofinanziata MIUR - Esposizione ambientale ed occupazionale a piombo inorganico: studio degli effetti tossici conseguenti alle dosi correnti e delle relative misure preventive. Indicatori di effetto sull'eme. *Atti del congresso nazionale*, Brescia, 2004. p. 6-7.
- ONG, C.N. Reference values and action levels of biological monitoring in occupational exposure. *Toxicol. Lett.*, v.108, p.127-135, 1999.
- SCHMIDT, C.W. Sign of the time. Biomarkers in perspective. *Environ. Health Perspect.*, v.114, p.A701-A705, 2006.
- SCHULTE, P.A. Biomarkers. In: BROOKS, S.M. ed. *Environmental medicine*. St. Louis: Mosby, 1995. p. 698-704.
- SCHRAMMEL, P.; WENDLER, I.; ANGERER, J. The determination of metals (antimony, bismuth, lead, cadmium, mercury, palladium, platinum, tellurium, tin and tungsten) in urine samples by inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, v.69, p.219-223, 1997.
- SMITH, D.; HERNANDEZ-AVILA, M.; TELLEZ-ROJO, M.M.; MERCADO, A.; HU, H. The relationship between lead in plasma and whole blood in women. *Environ. Health Perspect.*, v.110, p.263-265, 2002.
- SMOLENSKY, M.H. Circadian rhythms in medicine with applications to hypertension. *Am. J. Hypertens.*, v.14, p.280S-290S, 2001.
- TORKELSON, T.R. Redirection of Industrial Health. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, v.44, p.9-13, 1983.
- VERMA, D.K. Adjustment of Occupational Exposure Limits for Unusual Work Schedules. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, v.61, p.367-374, 2000.
- VIAU, C. Biomonitoring in occupational health: scientific, socio-ethical, and regulatory issues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v.207, suppl.2, p.S347-S353, 2005.
- WHITE, W.B. ed. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics*. Totowa NJ: Humana Press Inc., 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: General principles. In: *Biological monitoring of chemical exposure in workplace*. WHO, Geneva, 1996. p.1-19.

Agentes Metemoglobinizantes

José Salvador Lepera

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Formação de metemoglobina por xenobióticos
3. Mecanismos de redução da metemoglobina
 - 3.1. Sistema NADH-cit.b5-redutase
 - 3.2. Sistema redutase NADPH-dependente
 - 3.3. Mecanismos indiretos de proteção
4. Metemoglobinemias
5. Síndrome tóxica
6. Metemoglobinemia como indicador biológico de exposição ocupacional
7. Agentes metemoglobinizantes
 - 7.1. Anilina
 - 7.1.1. Propriedades físico-químicas
 - 7.1.2. Usos e fontes de exposição
 - 7.1.3. Toxicocinética
 - 7.1.4. Mecanismo de ação tóxica
 - 7.1.5. Toxicidade
 - 7.1.6. Possíveis exposições não ocupacionais
 - 7.1.7. Avaliação das exposições ocupacionais
 - 7.2. Nitrobenzeno
 - 7.2.1. Propriedades físico-químicas
 - 7.2.2. Usos e fontes de exposição
 - 7.2.3. Toxicocinética
 - 7.2.4. Mecanismo de ação tóxica
 - 7.2.5. Toxicidade
 - 7.2.6. Avaliação das exposições ocupacionais
 - 7.3. Dimetilanilina
 - 7.3.1. Propriedades físico-químicas
 - 7.3.2. Usos e fontes de exposição
 - 7.3.3. Toxicocinética
 - 7.3.4. Toxicidade
 - 7.4. Dinitrobenzeno
 - 7.4.1. Propriedades físico-químicas
 - 7.4.2. Usos e fontes de exposição
 - 7.4.3. Toxicidade
 - 7.5. Dinitrotolueno
 - 7.5.1. Propriedades físico-químicas
 - 7.5.2. Usos e fontes de exposição
 - 7.5.3. Toxicocinética
 - 7.5.4. Toxicidade
 - 7.5.5. Avaliação das exposições
 - 7.6. 2,4,6-Trinitrotolueno
 - 7.6.1. Propriedades físico-químicas
 - 7.6.2. Usos e fontes de exposição

- 7.6.3. Toxicidade
 - 7.6.4. Monitorização das exposições ocupacionais
 - 7.7. MBOCA [4,4-Metileno BIS (2-Cloroanilina)]
 - 7.7.1. Propriedades físico-químicas
 - 7.7.2. Usos e fontes de exposição
 - 7.7.3. Toxicocinética
 - 7.7.4. Toxicidade
 - 7.7.5. Avaliação das exposições ocupacionais
 - 8. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

Agentes metemoglobinizantes são substâncias capazes de induzir a oxidação de um dos átomos de ferro da hemoglobina, do estado ferroso (Fe^{2+}) para o férrico (Fe^{3+}), o que resulta em um pigmento chamado metemoglobina (MHb). A MHb não consegue se ligar ao oxigênio, ao gás carbônico ou ao monóxido de carbono devido à carga positiva do ferro. Porém, tem grande afinidade por ânions como fluoreto, cloreto e cianeto, e liga-se também à hidroxila em meio alcalino e com a água em meio ácido. A carga positiva do ferro altera também a absorção espectral das hemoproteínas, além de permitir a separação eletroforética entre hemoglobina e MHb.

Os eritrócitos têm risco aumentado de estresse oxidativo, por várias razões: carregam oxigênio em alta concentração, estão continuamente expostos a radicais livres, a hemoglobina é susceptível a auto-oxidação e pode funcionar como oxidase e como peroxidase e, também, todos os xenobióticos oxidantes que o organismo absorve são transportados pelo sangue. Além destes condicionantes, os eritrócitos são mais susceptíveis aos agentes oxidantes por serem anucleados, portanto incapazes de reparar os danos por ressíntese, e por terem a membrana mais vulnerável à peroxidação, devido à presença de cadeias laterais de ácidos graxos poliinsaturados e de grupos aminoacil.

Estruturalmente, a complexação do ferro às cadeias laterais imidazólicas do *heme* estabiliza a forma funcional da hemoglobina e diminui a tendência do ferro de sofrer auto-oxidação. Ainda, a histidina distal protege o Fe^{2+} por agir como um coletor de prótons, evitando a oxidação que estes poderiam catalisar.

A MHb é normalmente produzida no organismo através de um lento e consistente processo de auto-oxidação, decorrente de sua função no transporte de oxigênio. A ligação da hemoglobina ao oxigênio envolve uma substancial transferência de carga do ferro hêmico ao O_2 , formando efetivamente um ânion superóxido $\text{HbFe}^{3+}\text{O}_2^-$. Usualmente o elétron deslocado retorna ao ferro quando o O_2 é liberado, restaurando o estado ferroso (1), porém, parte do oxigênio deixa a hemoglobina como ânion superóxido (O_2^-), formando metemoglobina (2). O processo ocorre a uma taxa de cerca de 3% ao dia, mas pode ser superior em baixas tensões de oxigênio, se a hemoglobina estiver parcialmente oxigenada.



O eritrócito normal dispõe de mecanismos de proteção contra o estresse oxidativo, representados principalmente pela NADH-diaforase, superóxido dismutase, catalase e pela via glutatona. Esses mecanismos se incumbem de manter um equilíbrio da formação de MHb e de ânions superóxido, com a neutralização dos radicais e restauração da hemoglobina ao seu estado ferroso.

O ânion superóxido sofre dismutação a oxigênio e água oxigenada, a qual é rapidamente decomposta pela catalase e glutatona peroxidase. A HbFe^{3+} é reconvertida a HbFe^{2+} pela NADH-diaforase, mantendo um equilíbrio com taxas de MHb inferiores a 1%.

Embora não sejam objeto do presente capítulo, convém mencionar que a hemoglobina, além do transporte de gases, desempenha outras funções importantes na regulação do tônus vascular, na inflamação e no desenvolvimento da doença aterosclerótica. Para estas funções, a interconversão entre HbFe^{2+} e HbFe^{3+} atua de forma similar ao sistema citocromo, acoplada aos sistemas de oxido-redução intracelular, e envolve reações bastante complexas.

Quanto ao processo de oxigenação dos tecidos, qualquer situação que influencie o mencionado equilíbrio aumentará a produção de MHb e de espécies ativas de oxigênio. Em consequência, além da metemoglobinemia, haverá desnaturação de proteínas críticas, incluindo a própria hemoglobina, enzimas tiol-dependentes e componentes da membrana celular, que pode culminar em hemólise de grau proporcional ao estresse oxidativo.

2. FORMAÇÃO DE METEMOGLOBINA POR XENOBIÓTICOS

O mecanismo de formação da metemoglobina não está esclarecido para todos os agentes químicos, mas pode-se dizer que a metemoglobinemia adquirida é produzida por dois mecanismos básicos que são a oxidação direta e indireta da hemoglobina. Embora a oxidação direta por alguns agentes seja possível, resultando em metemoglobina e no agente reduzido, o usual é a oxidação do xenobiótico pela hemoglobina oxigenada, formando metemoglobina e água.

A oxidação direta pode ocorrer com cloratos, cromatos hexavalentes e sais de cobalto e de cobre, e não depende apenas do potencial de oxidação da substância frente à hemoglobina. São importantes, também, a capacidade da substância penetrar a membrana eritrocitária e as condições intracelulares, principalmente a ausência de oxigênio, que facilita as reações de oxidação direta. Isto, ao menos em parte, explica o baixo poder metemoglobinizante *in vivo* de substâncias com potencial redox suficiente

para oxidar a hemoglobina, como o ferricianeto, que não adentra o eritrócito, e o cromo hexavalente, que é pouco efetivo em condições aeróbicas. A principal consequência da intoxicação por estes agentes é a hemólise intravascular e não a metemoglobinemia.

A oxidação indireta é que mais prevalece e ocorre com a participação do ferro e do oxigênio, quando o oxigênio ligado à hemoglobina aceita elétrons do ferro ferroso, com formação de superóxido e peróxido de hidrogênio. O processo envolve um elétron do ferro e um do substrato para redução do oxigênio e formação de água (Figura 1).

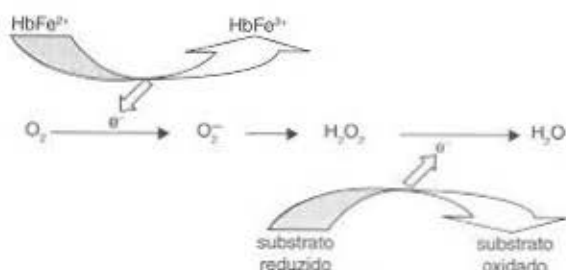


Figura 1. Oxidação indireta da hemoglobina com produção concomitante de metemoglobina e de um substrato oxidado.

As reações envolvidas são complexas e podem resultar em quantidades estequiométricas de MHB, como no caso do nitrito, ou pode ocorrer um ciclo em que há redução do agente oxidado e recuperação de sua capacidade metemoglobinizante, como no caso das fenilhidroxilaminas. Esta redução ocorre à custa da NADPH-flavina redutase ou da glutatona, pode produzir depleção do poder redutor intra-eritrocitário, e explica porquê uma quantidade relativamente pequena da substância metemoglobinizante pode resultar em grande quantidade de MHB.

A dapsona, por exemplo, age como metemoglobinizante através da formação de dapsona-fenilhidroxilamina, que é oxidada pela hemoglobina e novamente reduzida pela glutatona, acumulando MHB. No caso da formação de MHB pelos produtos de biotransformação da fenacetina, a depleção da glutatona retarda a formação de MHB porque a molécula não é reciclada.

3. MECANISMOS DE REDUÇÃO DA METEMOGLOBINA

A forma predominante de redução endógena é realizada por um sistema denominado NADH-cito-

cromo-b5-redutase (cytb5r). Pode ser feita também por vias alternativas, como o sistema NADPH-MHB-redutase, ou diretamente pelo ácido ascórbico e pela glutatona. Outros agentes redutores endógenos incluem a cisteamina e a cistina reduzida nas proteínas.

Embora as vias alternativas tenham papel fisiologicamente secundário na redução da MHB, indivíduos com deficiência congênita de cytb5r do Tipo 1 (veja item 4, a seguir) são capazes de manter níveis de MHB menores que 10%. Isso indica que essas vias podem reduzir quantidades apreciáveis de MHB quando a via cytb5r está comprometida.

3.1. Sistema NADH-cit.b5-redutase

A capacidade dos sistemas redutores intra-eritrocitários foi primeiramente demonstrada em 1891 e estudos posteriores verificaram que os elétrons necessários à redução derivam do NADH gerado durante a glicólise. Subseqüentemente, foi isolada a citocromo-b5-redutase (cytb5r), também chamada diaforase I.

Há duas formas de cytb5r em humanos. Uma solúvel, restrita ao eritrócito e que é ativa na redução da MHB e uma segunda, comumente associada às membranas, que aparece principalmente nos ribossomos e na membrana mitocondrial. Nos ribossomos, participa do metabolismo de ácidos graxos e da biotransformação de xenobióticos mediada pelo citocromo P-450 e, na mitocôndria, intermedeia a regeneração do ascorbato.

A redução da MHB é mediada pelo citocromo b5, que é reduzido pela cytb5r e, em sua forma ferrosa, reduz a MHB (Figura 2).

3.2. Sistema redutase NADPH-dependente

O sistema MHB-redutase NADPH-dependente foi detectado a partir de sua capacidade de promover a redução da MHB pelo azul de metileno. É conhecido também como sistema NADPH-flavina redutase ou diaforase II (Figura 2).

A importância fisiológica deste sistema para a redução da MHB é desprezível. Sua função primária parece ser a de biotransformar xenobióticos oxidantes e se caracteriza como uma redutase genérica com afinidade por corantes, como o azul de metileno e a divicina. Dado que o azul de metileno reduzido tem excepcional afinidade pela MHB e promove sua redução não enzimática, do ponto de vista terapêutico, a sua administração por via intravenosa é o tratamento de escolha para a metemoglobinemia.

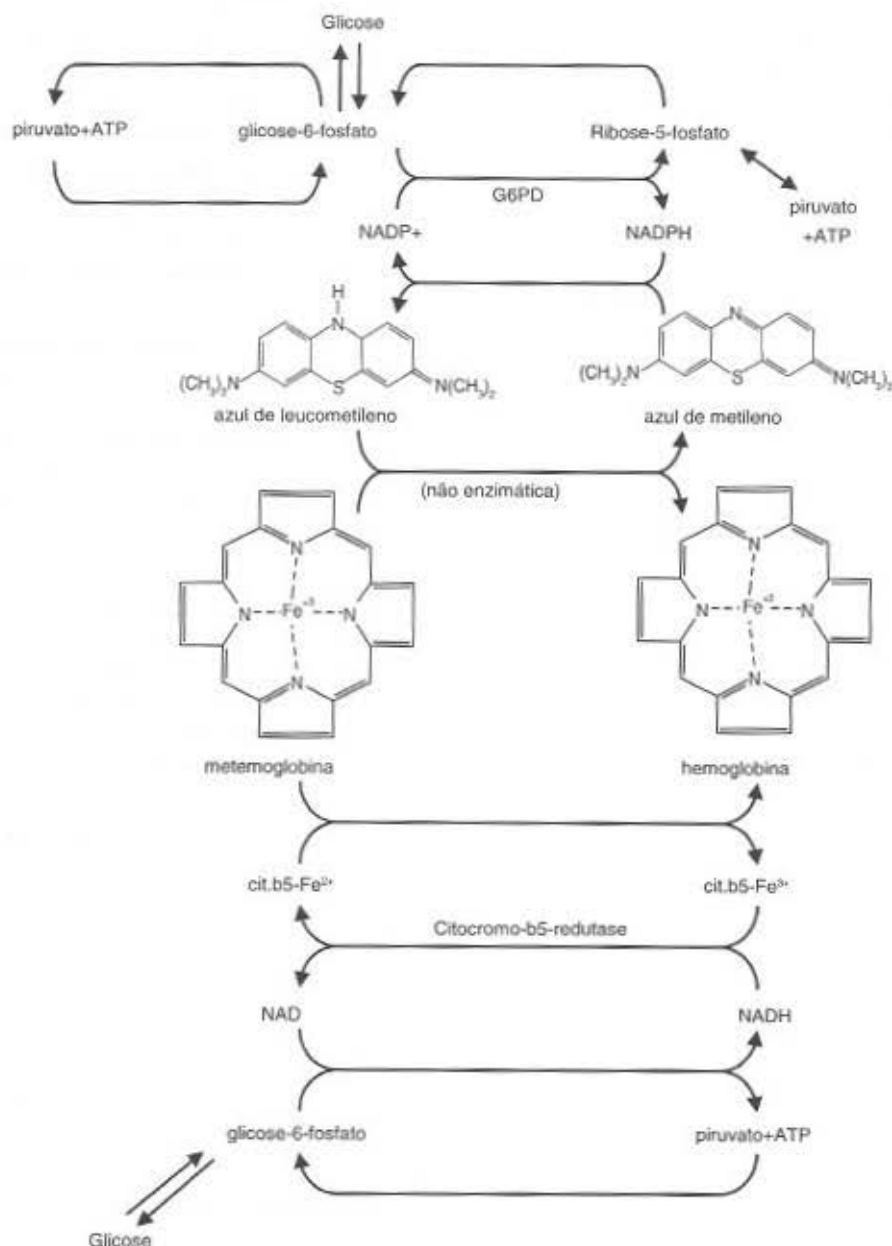
3.3. Mecanismos indiretos de proteção

Os mecanismos protetores contra o estresse oxidativo agem sobre agentes oxidantes e, portanto, previnem indiretamente a metemoglobinemia.

Quantitativamente, o mais importante antioxidante celular é a glutatona, que tem papel-chave para todas as células, na preservação de grupamento sulfidril das proteínas e para prevenir dano oxidativo

em geral. Outras enzimas envolvidas no metabolismo de radicais livres incluem a superóxido dismutase, a catalase e a glutatona peroxidase.

A despeito do papel destas enzimas frente a agentes potencialmente metemoglobinizantes, a deficiência de todas elas é conhecida e não há associação, em nenhum caso, à metemoglobinemia. Isto provavelmente se deve à extraordinária eficiência do sistema cytb5r na redução da MHb.



ATP = Trifosfato de Adenosina, G6PD = Glicose-6-Fosfato Desidrogenase, MHb = Metemoglobina, NAD = Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo, NADP = Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato.

Figura 2. Reduções da metemoglobina.

4. METEMOGLOBINEMIAS

Pode-se caracterizar metemoglobinemia quando uma concentração superior a 1,5% da hemoglobina está na forma oxidada, ou seja, 15 mmol de metemoglobina em cada mol de hemoglobina.

A etiologia da metemoglobinemia pode ser congênita (p.ex., por deficiência de metemoglobina redutase) ou adquirida (causada por um agente químico oxidante).

Entre as metemoglobinemias adquiridas, a mais freqüente decorre da exposição a substâncias nitro e amino-aromáticas.

A segunda causa mais freqüente é chamada idiopática, embora tenha associação com acidose sistêmica. Pode desenvolver-se em crianças menores de 6 meses, por acidose metabólica que, mais comumente, é resultante de diarreia e desidratação. Diversos fatores podem predispor crianças pequenas a desenvolver metemoglobinemia: os níveis eritrocitários *cytb5r* (que são de 40 a 50% menores que no adulto), maior facilidade de oxidação da hemoglobina fetal, além do maior pH intestinal, que pode promover o crescimento de microorganismos gram-negativos conversores de nitratos da dieta em nitritos, que são metemoglobinizantes potentes. A denominação idiopática permanece porque o modo como cada fator contribui não está esclarecido, está excluída a associação com exposição a agentes oxidantes e, ainda, como a metemoglobinemia resolve-se com o tempo, acredita-se que a etiologia não seja hereditária.

A terceira causa em freqüência tem origem ambiental, também afeta crianças, e o agente mais freqüentemente associado ao seu diagnóstico é o nitrato na água, embora alimentos com alto teor de nitrato ou de nitrito também possam estar envolvidos. Geralmente o nitrato chega à criança através da água usada na preparação de mamadeiras, obtida de poços rasos, comuns na zona rural, e que provavelmente foram contaminados por fertilizantes. Essa associação foi primeiramente descrita no início da década de 1940 do século passado, e a doença é conhecida como "síndrome do bebê azul", devido à cor azul-acinzentada da pele. As crianças menores de 6 meses são particularmente susceptíveis, pelas razões já apontadas.

A metemoglobinemia hereditária é rara, tem distribuição mundial e pode ocorrer por hemoglobino-patias e por deficiência de *cytb5r*.

A metemoglobinemia já foi observada com diversas variantes da hemoglobina, as quais são resultantes de mutações pontuais que levam à substituição

de um ou mais aminoácidos das respectivas cadeias globínicas ou, menos freqüentemente, são devidas a deleções, inserções ou fusão de genes.

As hemoglobinas M, por exemplo, são variantes em que há substituição de aminoácidos de uma das subunidades (α ou β), propiciando condições de ligação covalente com o ferro, estabilizando-o na forma oxidada. Pode ocorrer com substituição da histidina proximal ou distal por tirosina, cuja porção fenólica reage com o ferro.

Similarmente, as hemoglobinas instáveis são variantes com grande susceptibilidade a agentes oxidantes, e o componente dominante no quadro destas metemoglobinemias é a hemólise.

As metemoglobinemias com molécula normal de hemoglobina são as metemoglobinemias recessivas congênitas, ocorrem por deficiência enzimática, e são descritas duas formas clínicas distintas, denominadas Tipo 1 e Tipo 2.

O Tipo 1 é o mais comum e é caracterizado por um único sintoma, a cianose, e bioquimicamente, pela deficiência de *cytb5r*. Ocorre por mutação que reduz a estabilidade da enzima, porém, mantém sua função, e traz problemas ao eritrócito porque ele depende das enzimas sintetizadas na fase de reticulócito. Os portadores têm níveis moderadamente elevados de MHB, que são bem tolerados.

No Tipo 2, que corresponde a 10-15% dos casos, as mutações causam significativa redução da função catalítica da enzima e afeta todas as células que expressam a *cytb5r*. A este fenótipo, além da metemoglobinemia, estão associadas disfunções neurológicas graves, como paralisia cerebral com distonia severa, profundo prejuízo cognitivo com ausência de comando da linguagem, convulsões, além de microcefalia, estrabismo, retardo do crescimento e redução da expectativa de vida, em geral, com óbito na infância.

A deficiência da MHB-redutase NADPH-dependente também é descrita, porém ela não é responsável pela metemoglobinemia endógena. Quando portadores desta disfunção desenvolvem metemoglobinemia induzida, eles não respondem à terapia convencional com azul de metileno.

5. SÍNDROME TÓXICA

O desenvolvimento de metemoglobinemia pode ser lento e insidioso em exposições crônicas a baixas concentrações de metemoglobinizantes, ou abrupto, como no uso de anestésicos tópicos. Por exemplo, a benzocaína aplicada em *spray* sobre mucosas pode

ganhar a circulação rapidamente e produzir níveis elevados de metemoglobinemia.

A manifestação clínica das metemoglobinemias elevadas é a cianose refratária à oxigenioterapia. A curva de dissociação da oxiemoglobina é deslocada para a esquerda quando um dos 4 átomos de ferro da molécula é oxidado, devido ao aumento de afinidade dos átomos remanescentes para com o oxigênio. A hipóxia por MHB é, portanto, mais pronunciada do que a provocada pela perda equivalente de hemoglobina.

A cianose, que pode ser aparente com metemoglobinemias inferiores a 10%, geralmente é evidente com níveis de 30%, embora possa ser ainda assintomática. Acima de 30% de MHB, aparecem sintomas e níveis de 60 a 70% são considerados potencialmente fatais (Tabela 1). Indivíduos com anemia, doença pulmonar, sepse, hemoglobinas anormais, com idade inferior a 6 meses ou idosos estão em maior risco.

Tabela 1. Sintomas associados com os níveis de metemoglobinemia.

% MHB*	Sintomas
< 10	Nenhum.
10-20	Cianose perceptível na pele.
20-30	Ansiedade, tontura, cefaléia, taquicardia.
30-50	Fadiga, confusão, vertigem, taquipnéia, taquicardia elevada.
50-70	Coma, convulsões, arritmias, acidose.
> 70	Morte.

* 15g/dL de hemoglobina como referência; teores menores podem exacerbar os sintomas.

Deve ser lembrado que a gasometria arterial pode mostrar saturação de oxigênio falsamente normal na metemoglobinemia. Também, a cianose pode ser sinal de doença cardiorrespiratória. Nesses casos, uma amostra de sangue, com a cor escura característica, retornará rapidamente a cor normal por simples agitação ao ar, o que não ocorre com a MHB.

A MHB é evidenciável por espectrofotometria visível, permitindo confirmar o diagnóstico e instituir a terapia. Em meio ácido, ela tem um pico de absorção característico entre 630-635 nm, que é desprezível na oxiemoglobina, e que desaparece por adição de cianeto.

A maioria das metemoglobinemias não tem consequência clínica adversa e requer apenas terapia de suporte. Casos severos, como a exposição excessiva a metemoglobinizantes ou em crianças pequenas,

podem resultar em hipóxia e necessitar de tratamento rápido.

Deve-se considerar que os agentes metemoglobinizantes têm outras ações sobre o organismo, que podem agravar a síndrome tóxica. Como exemplo, substâncias que podem produzir óxido nítrico no organismo, como nitritos e ésteres dos ácidos nítrico e nitroso, são potentes vasodilatadores e produzem hipotensão, taquicardia reflexa e outras disfunções circulatórias.

Em indivíduos normais, a taxa de conversão de MHB a hemoglobina é da ordem de 15% a cada hora, assumindo que não há produção concomitante de MHB, em uma reação com cinética de primeira ordem. Assim, espera-se que um indivíduo com 20% de MHB venha a apresentar 17% uma hora mais tarde.

A literatura recomenda instituir a terapia nos casos de metemoglobinemias de 20% acompanhada de sintomas ou de 30%, mesmo assintomáticas. Independentemente do agente causal, a metemoglobinemia pode ser revertida pela administração de azul de metileno a 1%, por via intravenosa, na dose de 1 a 2 mg/kg de peso.

Posto que a eficácia do azul de metileno depende da disponibilidade de NADPH (Figura 2), exige-se cuidado em excluir a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD). Neste caso, além do azul de metileno ser ineficaz, ampliará a redução dos níveis de NADPH, prejudicando a redução de glutatona, piorando assim a metemoglobinemia. Havendo hemólise expressiva, como nas metemoglobinemias por cloratos, as enzimas necessárias à redução do azul de metileno são liberadas do eritrócito e o corante, não podendo ser reduzido, poderá agir como oxidante produzindo mais metemoglobina.

Doses cumulativas de azul de metileno excedendo 7 mg/kg podem provocar dispnéia, dor torácica, tremores, cianose e anemia hemolítica. O azul de metileno em excesso tem ação metemoglobinizante. Alternativamente o ácido ascórbico e a riboflavina podem ser usados no tratamento.

Portadores de metemoglobinemia hereditária por deficiência de cytb5r são geralmente assintomáticos. Nesses casos, a reversão da cianose aparente pode ser feita com 200-300 mg de azul de metileno, diariamente, por via oral. Essa dose não apresenta toxicidade e geralmente é suficiente para reduzir a metemoglobinemia a níveis não cianóticos. As metemoglobinemias devidas à hemoglobina M não têm tratamento disponível.

É aconselhável que um toxicologista clínico conduza o diagnóstico e o tratamento ou, caso não seja possível, o médico assistente poderá buscar orientação adequada junto a um centro de controle de intoxicações.

6. METEMOGLOBINEMIA COMO INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

A metemoglobinemia é um indicador de efeito da exposição a uma variedade de agentes químicos que a induzem, e para os quais há variações de natureza toxicocinética e toxicodinâmica. A capacidade de produzir MHB varia amplamente entre substâncias metemoglobinizantes, de modo que uma relação quantitativa direta entre a exposição e a metemoglobinemia não é possível ser estabelecida. Ainda, a formação de MHB pode não ser nem a primeira nem a mais séria consequência da exposição a um agente químico, ainda que ele seja metemoglobinizante e, portanto, não ser um indicador adequado para proteger a saúde das pessoas expostas.

Em que pese estes fatos, o aumento dos níveis de MHB pode constituir-se em sinal de alerta, indicando a necessidade de avaliação mais abrangente dos trabalhadores expostos. Além disso, no ambiente de trabalho, muitos agentes metemoglobinizantes são absorvidos em quantidade relevante através da pele e, geralmente, não há indicador biológico mais específico.

O comitê dos TLV's® – *Threshold Limit Values*, que trata dos limites de exposição ocupacional propostos pela ACGIH® – *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, divide os agentes químicos de uso industrial em dois grupos: aqueles cuja principal causa de toxicidade é a formação de metemoglobina e aqueles em que a formação de metemoglobina não é a principal causa da toxicidade (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Alguns agentes químicos para os quais a formação de metemoglobina é a principal causa de toxicidade

nitrobenzeno	anilina	dinitrobenzeno	nitroanilinas
nitroclorobenzeno	o-cloroanilina	dinitrosobenzeno	2-cloro-m-toluidina
nitronaftaleno	dicloroanilina	n-isopropilamina	2,4,6-trinitrotolueno
nitrotolueno	dimetilalanilina	n-metilalanilina	n-propilnitrato

Tabela 3. Alguns agentes químicos para os quais a formação de metemoglobina não é a principal causa de toxicidade

anisidina	β -naftilamina	perclorilfluoreto	trinitrotolueno
cicloexilamina	óxido nítrico	MBOCA ¹	xilidinas
dinitrotolueno	fluoreto de nitrogênio	PGDN ²	toluidina

1 = 4,4'-metileno-bis-(2-cloroanilina), 2 = dinitrato de propilenoglicol

A ACGIH® propõe 1,5% de MHB como BEI® – *Biological Exposure Index*, para uso como procedimento de triagem nas exposições aos agentes metemoglobinizantes que possuem um TLV®. O nível 1,5% é proposto por ser considerado capaz de prover proteção significativa contra efeitos à saúde, relacionados a metemoglobinemias mais elevadas, e com a recomendação de que as metemoglobinemias superiores sejam investigadas quanto à exposição que a originou e quanto à variação genética da metemoglobina redutase.

Os estudos disponíveis indicam que as metemoglobinemias superiores a 1,5% são raras em pessoas não expostas a agentes metemoglobinizantes e que as médias obtidas em pesquisas para composição de va-

lores de referência situam-se ao redor de 0,8%, com desvio padrão ao redor de 0,3%.

7. AGENTES METEMOGLOBINIZANTES

A interconversão entre hemoglobina e metemoglobina pode empreender transformações redox sob numerosas condições biológicas não sendo, portanto, surpreendente que os xenobióticos possam ser substratos no processo, formando metemoglobina.

No universo dos agentes químicos em uso, encontram-se muitas substâncias para as quais, ao menos em parte, a toxicidade é devida a formação de metemoglobina. A Tabela 4 não representa uma lista completa e pretende apenas ilustrar a variedade de substâncias e de seus usos.

Tabela 4. Alguns agentes metemoglobinizantes e possíveis fontes de exposição

Agente ou classe	Alguns usos industriais ou possível fonte de exposição
Anilina	Corantes, fármacos, praguicidas, borracha.
Anisidina	Azocorantes, guaiacol.
Cicloexilamina	Anticorrosivo em caldeiras, borracha, praguicidas.
Cloratos	Fósforos, explosivos, pirotecnia.
Dimetilnilina	Fibras de vidro, corantes, antibióticos.
Alguns Medicamentos	
Paracetamol, fenacetina	Analgésicos e antipiréticos.
Nitroglicerina	Vasodilatador para tratamento de angina.
Sulfonamidas, dapsona	Antibacterianos.
Cloroquina, primaquina	Antimaláricos.
Ácido p-Aminosalicílico	Bactericida,
Resorcinol	tuberculostático.
	Anti-seborréico, antiprurítico, anti-séptico.
Benzocaina, lidocaina	Anestésicos locais.
N-Metilnilina	Aceptor de ácido em síntese.
MBOCA ¹	Espumas de poliuretano, resinas epóxi.
Naftaleno	Repelente de traças e baratas.
Nitritos e nitratos (inorgânicos)	Água contaminada, agente de cura e conservante de carnes, vegetais <i>in natura</i> , uso terapêutico do nitrato de prata, sais de uso industrial, contaminantes de contêineres de N ₂ O para anestesia.
Nitrito de butila e isobutila	Propelentes para desodorizantes de ambiente.
Nitroanilinas	Corantes, antioxidantes, medicina veterinária.
Nitrobenzeno	Derivados da celulose, produtos para limpeza de armas.
Produtos de combustão	Gases de escape de veículos.
Sulfato de cobre	Fungicida para plantas e tratamento de sementes.
Tetranitrometano	Explosivos, aditivo do diesel.
Toluidinas	Borracha, praguicidas, fármacos, corantes.

¹ = 4,4'-metileno-bis(2-cloroanilina)

7.1. Anilina

7.1.1. Propriedades físico-químicas. A anilina (PM 93,13) é um líquido oleoso e incolor que

escurece rapidamente pela exposição à luz e ao ar. Os pontos de fusão e ebulição são, respectivamente, -6,2 °C e 184,4 °C, a pressão de vapor é 0,49 torr a 25 °C e o vapor tem densidade 3,3 vezes maior que a do ar. É solúvel em diversos solventes orgânicos e ligeiramente solúvel na água (34 g/L a 20 °C).

7.1.2. Usos e fontes de exposição. A anilina é utilizada como matéria-prima na síntese de muitos compostos, incluindo corantes, fármacos, produtos antioxidantes e aceleradores para a indústria da borracha, produtos químicos para fotografia, isocianatos, fungicidas e herbicidas.

7.1.3. Toxicocinética. A anilina é absorvida por via gastrointestinal, dérmica e pulmonar.

A absorção cutânea aumenta com elevação da temperatura e da umidade relativa do ar, tendo sido demonstradas taxas entre 0,5 mg/cm²/h (contato de uma esponja embebida com a pele do antebraço) e 3,0 mg/cm²/h (imersão das mãos em anilina pura ou em solução).

A absorção pulmonar é estimada em 90% da quantidade inalada, o que aponta para expressiva influência da carga de trabalho.

No homem, as principais vias de biotransformação são a hidroxilação do anel, resultando aminofenóis que se conjugam com sulfato e glicuronídeo, a N-oxidação pelo sistema citocromo P-450, produzindo a fenilhidroxilamina que é captada pelos eritrócitos e rapidamente oxidada a nitrosobenzeno, e a N-acetilação, através de N-acetiltransferases.

A anilina é eliminada inalterada em pequenas quantidades pelo ar exalado e pela urina e mais de 60% da dose absorvida é encontrada na urina como orto e p-aminofenóis conjugados com sulfato ou glicuronídeo.

7.1.4. Mecanismo de ação tóxica. A toxicidade da anilina é atribuída ao produto de sua N-oxidação. A fenilhidroxilamina produzida no fígado é captada pelos eritrócitos e extensivamente oxidada a nitrosobenzeno pela hemoglobina oxigenada, com formação concomitante de MHB. O nitrosobenzeno é reduzido de volta a fenilhidroxilamina pela NADPH-flavina redutase ou, alternativamente pela glutatona, de modo a repetir o ciclo e aumentar a produção de metemoglobina. Pode também, ligar-se a grupos SH da hemoglobina e da glutatona, formando adutos estáveis.

A fenilhidroxilamina pode também ser convertida a aminofenóis, por rearranjo, os quais são conjugados e excretados na urina.

7.1.5. Toxicidade. A DL_{50} oral da anilina para ratos e camundongos é da ordem de 500 mg/kg. Na intoxicação aguda, a morte é atribuída à hipóxia decorrente da metemoglobinemia.

Nas exposições humanas à anilina podem aparecer cefaléia, fraqueza, tontura, ataxia, dispnéia de esforço, vômito e irritação ocular. A atribuição dos efeitos da anilina apenas à formação de MHB é controversa. Há descrição de morte em que se identificou cirrose e atrofia hepática e, também, de depressão do sistema nervoso central em exposições crônicas.

Em diversas espécies de animais expostos à anilina, em concentrações de 19 mg/m³ de ar, diariamente, foram observados apenas ligeiros aumentos dos níveis de MHB. Não há evidência de teratogênese induzida pela anilina, porém ela atravessa a placenta e produz metemoglobinemia fetal.

A experimentação animal conduzida com cloridrato de anilina, por via oral, apresentou evidência de carcinogênese para o rato, com o desenvolvimento de hemangiossarcomas, fibrossarcomas e sarcomas no baço e em outros órgãos. Não houve evidências de carcinogênese em camundongos.

Em trabalhadores expostos a uma combinação de anilina e *o*-toluidina, em indústria de borracha, foi observada associação da exposição com câncer de bexiga.

7.1.6. Possíveis exposições não ocupacionais.

A anilina está presente em alguns corantes de uso doméstico, como para tingimento de roupas. Pode ser produzida pela biotransformação de diversas substâncias como metil e etil anilinas, acetanilida, fenacetina e fenazopiridina. Também é produto de degradação de vários praguicidas, como *propan* e *fenuron*, podendo ser contaminante de águas e vegetais.

7.1.7. Avaliação das exposições ocupacionais.

Avaliação ambiental. O Limite de Exposição Ocupacional (LEO) proposto pela *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) para a anilina é de 7,68 mg/m³, como média ponderada pelo tempo (TLV/TWA – *Threshold Limit Value/Time Weighted Average*) para 8 h diárias e 40 h semanais de exposição, assinalando absorção cutânea. Este valor objetiva a prevenção da metemoglobinemia. A anilina recebe a classificação A3 da ACGIH, ou seja, é considerada carcinogênica para animais com relevância desconhecida para o homem.

No Brasil, consta da norma a concentração de 15 mg/m³ como Limite de Tolerância (LT – média aritmética das concentrações) para uma jornada de até 48 horas semanais, assinalando-se a absorção também pela pele.

Avaliação biológica. A anilina tem extensiva absorção cutânea, o que recomenda a avaliação biológica freqüente da exposição ocupacional, a qual pode ser realizada pela determinação dos níveis sanguíneos de anilina ligada à hemoglobina (adutos), do *p*-aminofenol e da anilina na urina, após hidrólise.

A anilina liberada de adutos com a hemoglobina requer cuidados especiais de coleta, conservação e de análise das amostras, a qual requer cromatógrafo em fase gasosa acoplado a espectrometria de massa. As concentrações descritas para não expostos ao solvente atingem valores máximos de 4,3 ng/g de hemoglobina, sendo que entre fumantes ocorrem os níveis mais elevados. Embora a metodologia analítica esteja bem estabelecida e os relatos já disponíveis considerem a anilina liberada da hemoglobina um marcador potencialmente útil da exposição, a ACGIH[®] admite não haver base de dados suficiente para proposição de um nível biológico adequado para uso em avaliação de exposições ocupacionais.

O *p*-aminofenol é produto de biotransformação de diversos compostos, incluindo fármacos, corantes, isocianatos e alguns praguicidas. É, portanto, inespecífico e sua utilização como indicador biológico deverá considerar a exposição simultânea a outros agentes químicos.

A formação e a excreção de *p*-aminofenol a partir da anilina é rápida, com 90% de eliminação no dia da exposição, recomendando-se coletar a amostra até duas horas após a jornada de trabalho. A excreção de *p*-aminofenol em indivíduos não expostos a substâncias que o originem por biotransformação, situa-se ao redor de 5 mg/L de urina.

O *p*-aminofenol pode ser analisado por métodos colorimétricos ou por cromatografia líquida de alta eficiência, com detecção por UV.

Com base em estudos em laboratório e de campo, a ACGIH[®] recomenda o *p*-aminofenol como indicador para a exposição integrada à anilina, e propõe 50 mg/L urina como BEI[®], para amostras coletadas ao final da jornada de trabalho. No Brasil é adotado como IBMP (Índice Biológico Máximo Permitido) a concentração de 50 mg/g de creatinina.

A anilina na urina é analisada após hidrólise e derivatização, empregando a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica ou a cromatografia em fase gasosa com detecção por captura de elétrons.

De acordo com a ACGIH, ainda não há base de dados suficiente para proposição de um valor BEI[®] para a anilina na urina. No entanto, o indicador parece promissor, e é considerado um bom marcador da exposição.

A ACGIH[®] recomenda a determinação da MHB como teste de triagem na exposição a metemoglobinizantes em geral. No caso da anilina, entretanto, o comitê dos BEI[®] não recomenda seu uso para avaliação das exposições porque a metemoglobinemia não indica o grau de exposição, tem grande variabilidade interindividual, é inespecífica e não é sensível em exposições a baixas concentrações.

Na legislação brasileira, a MHB é adotada como indicador biológico da exposição, sendo estabelecidos os valores de 2% como referência da normalidade e 5% como IBMP.

7.2. Nitrobenzeno

7.2.1. Propriedades físico-químicas. O nitrobenzeno (PM 123,11) é um líquido oleoso, incolor a amarelado, com odor característico que é detectável em concentrações de 5 ppb no ar. O ponto de ebulição é de 211°C e a pressão de vapor é de 0,28 torr a 25°C. É miscível em óleo e em solventes orgânicos, e ligeiramente solúvel na água (2 g/L a 20 °C).

7.2.2. Usos e fontes de exposição. O nitrobenzeno é utilizado na produção de ésteres e acetatos de celulose, polidores de metal e como intermediário na síntese do paracetamol, além de servir como essência em perfumaria.

7.2.3. Toxicocinética. O nitrobenzeno é absorvido principalmente pelas vias respiratória e dérmica. Estudos com voluntários expostos a 6 ppm, por 6 horas, apontam retenção pulmonar de 73 a 87%.

Os vapores podem ser absorvidos pela pele em quantidades variáveis com a concentração no ar, atingindo 9 mg/h quando da exposição a 20 mg/m³. A via não é afetada pela temperatura, porém o aumento da umidade relativa do ar facilita a absorção. No estado líquido a absorção varia de 0,2 a 3 mg/cm²/h.

As principais reações de biotransformação do nitrobenzeno são a hidroxilação aromática direta, com produção de nitrofenóis e, em seguida, redução à anilina, com produção de aminofenóis, os quais representam 20 a 30% da quantidade absorvida. A redução à anilina ocorre primariamente no fígado, através de nitrorredutases, com a formação de intermediários instáveis, inclusive a fenilhidroxilamina.

Os produtos de biotransformação são excretados pela urina, como conjugados glicuronato, sulfato ou mercapturato. Apenas traços de nitrobenzeno são eliminados no ar exalado e na urina, inalterado, e cerca de 70 a 80% da dose tem destino ignorado.

O nitrobenzeno acumula-se no organismo em exposições repetidas, tendo sido observada a meia-vida biológica de 86 horas em intoxicações agudas ou subcrônicas.

7.2.4. Mecanismo de ação tóxica. A produção de MHB pelo nitrobenzeno é associada à formação de intermediários quando da sua redução à anilina, inclusive da fenilhidroxilamina, pela biotransformação hepática.

7.2.5. Toxicidade. A DL₅₀ oral para o rato é de 600 mg/kg. Exposições a concentrações de 30 mg/m³ provocam metemoglobinemia em humanos. A concentração de 5 mg/m³ é aceita como Nível de Nenhum Efeito Adverso Observado (NOAEL).

As exposições elevadas produzem franca metemoglobinemia e, se prolongadas, produzem dano hepático. Na exposição ocupacional, a anemia tem sido descrita como componente principal do quadro, associada a sintomas neurotóxicos (vertigens, cefaléia e náuseas), hepatotóxicos (bilirrubinemia, redução de atividade da protrombina e hepatomegalia), irritação ocular e dermatites de contato, além de metemoglobinemia.

Embora não haja relação dose-efeito estabelecida em humanos, o nitrobenzeno é considerado mais potente que a anilina, para produzir metemoglobinemia e anemia.

7.2.6. Avaliação das exposições ocupacionais. Avaliação ambiental. A ACGIH[®] propõe 5 mg/m³ como limite de exposição ocupacional (TLV-TWA), com indicação de absorção também pela pele, objetivando prevenir a ocorrência de metemoglobinemia. Recebe a classificação A3 da ACGIH[®], ou seja, é considerado carcinogênico para animais com relevância desconhecida para o homem.

Avaliação biológica. Pode ser realizada pela determinação dos níveis sanguíneos de MHB e urinários de *p*-nitrofenol.

A metemoglobinemia, embora inespecífica, representa a primeira manifestação de toxicidade do nitrobenzeno. A ACGIH[®] recomenda 1,5% de MHB como BEI[®] para o nitrobenzeno.

O *p*-nitrofenol urinário é considerado um indicador da exposição recente, embora seja afetado por exposições anteriores e por exposição simultânea a outros precursores. A correlação da excreção com as concentrações de nitrobenzeno no ar é prejudicada pela absorção dérmica e pela retenção corpórea do nitrobenzeno.

A ACGIH® propõe 5mg/g de creatinina como BEI® e indica que a coleta da amostra de urina deve ser realizada ao final da última jornada semanal de trabalho.

7.3. Dimetilanilina

7.3.1. Propriedades físico-químicas. A dimetilanilina (PM 121,18) é um líquido oleoso, com cor que varia do amarelado ao castanho. Tem densidade de 0,956 g/cm³ a 20 °C, funde a 2,5 °C e entra em ebulição a 192,8 °C. É imiscível com a água e miscível com álcool e solventes orgânicos. Reage violentamente com ácidos fortes e explosivamente com oxidantes fortes.

7.3.2. Usos e fontes de exposição. A dimetilanilina é intermediária na fabricação da vanilina e de corantes. É catalisadora do endurecimento de resinas sintéticas e é utilizada como acceptor de ácidos na síntese de penicilinas semi-sintéticas e cefalosporinas.

7.3.3. Toxicocinética. A dimetilanilina é absorvida principalmente por via pulmonar e dérmica. Experimentos com várias espécies animais indicam que a biotransformação ocorre por N-desmetilação, N-oxidação e hidroxilação aromática. A administração da substância a cães e coelhos promove a excreção urinária de 4-aminofenol, 4-dimetilaminofenol, 2-aminofenol e n-metilanilina.

7.3.4. Toxicidade. É relatada DL₅₀ oral de 1.300 mg/kg para ratos e de 1.375 mg/kg para camundongos. Por via dérmica é relatada a DL₅₀ de 1.770 mg/kg em coelhos.

Em um estudo com exposição de ratos por 100 dias a 0,3 mg/m³, ocorreu anemia, metemoglobinemia, leucopenia e hipofunção da glândula adrenal e do fígado. Sua ação metemoglobinizante é similar à da anilina e a exposição a curto prazo induz irritação dos olhos e da pele. A exposição a longo prazo está associada com ocorrência de lesões hepáticas, renais e pulmonares.

Os LEO propostos pela ACGIH® são de 25 mg/m³ para o TLV-TWA e 50 mg/m³ para o TLV-STEL.

7.4. Dinitrobenzeno

7.4.1. Propriedades físico-químicas. O dinitrobenzeno (PM 168,11) é geralmente uma mistura dos isômeros *orto*, *meta* e *para*. As formas *orto* e *para* apresentam-se como cristais brancos e a forma *meta* é amarela. A densidade é de 1,57 g/cm³ para as for-

mas *orto* e *meta* e 1,63 na forma *para*. Fundem acima de 90 °C e entram em ebulição acima dos 300 °C; são solúveis em solventes orgânicos e pouco solúveis em água.

7.4.2. Usos e fontes de exposição. O dinitrobenzeno é produzido como mistura dos três isômeros e é utilizado na produção de corantes, de explosivos, como substituto da cânfora na produção de celulósides e em síntese orgânica.

7.4.3. Toxicidade. O dinitrobenzeno é classificado como uma substância altamente tóxica e é bem absorvido pela pele. Para o isômero *meta*, a DL₅₀ oral para ratos é de 83 mg/kg e a menor DL₅₀ oral para o homem é estimada em 28 mg/kg.

Em exposições ocupacionais há relatos de metemoglobinemia, anemia, dano hepático, redução da acuidade visual com descoramento e esclerose da conjuntiva.

A ACGIH® propõe de 1 mg/m³ como LEO para o dinitrobenzeno (TLV-TWA), com indicação de absorção também pela pele, visando proteger os trabalhadores da metemoglobinemia.

7.5. Dinitrotolueno

7.5.1. Propriedades físico-químicas. O DNT (PM 182,15) é uma mistura de isômeros composta geralmente de 76% de 2,4-DNT, 19% de 2,6-DNT e 5% de outros isômeros. Os isômeros puros são cristais amarelos e a mistura, quando aquecida, forma um líquido oleoso e combustível. A densidade da mistura é 1,52 g/cm³, funde no intervalo de 54 °C a 70 °C e se decompõe a 300 °C em monóxido e dióxido de carbono e em óxidos de nitrogênio. A pressão de vapor é 0,018 torr a 20 °C e a densidade do vapor é 6 vezes maior que a do ar. É solúvel em acetona, éter, álcool e pouco solúvel na água. O DNT reage explosivamente com oxidantes enérgicos.

7.5.2. Usos e fontes de exposição. O principal uso do DNT comercial é a produção de tolueno diisocianato (TDI) e toluenodiamina (TDA), matérias-primas para a fabricação de espumas de poliuretano. O isômero 2,4 DNT é usado na formulação de corantes, na indústria de munições e de explosivos de uso comercial e militar.

7.5.3. Toxicocinética. O DNT pode ser absorvido por via gastrointestinal, dérmica e respiratória. Estudos de exposições ocupacionais apontam que a absorção do DNT é rápida e que a via cutânea é muito

significativa, inclusive em concentrações atmosféricas abaixo do limite de exposição recomendado.

Em humanos a biotransformação é rápida e promove o aparecimento do ácido 2,4-dinitrobenzóico como principal produto na urina (cerca de 52% do total), seguido do ácido 2-aminobenzoico (cerca de 37%) e do glicuronato de dinitrobenzol (cerca de 9,5%). A principal via de excreção, indicada por estudos com animais, é a urinária.

7.5.4. Toxicidade. A exposição ao DNT produz metemoglobinemia com cianose, acompanhada de cefaléia, fraqueza, náusea, tontura e dispnéia, podendo haver inconsciência e morte. A metemoglobinemia é sinal precoce da toxicidade.

Em humanos, a exposição prolongada produz anemia e está associada à redução da contagem e à alterações da morfologia de espermatozoides.

O DNT é considerado suspeito de induzir carcinogênese em humanos, no fígado e bexiga urinária, e está associado de maneira dose-dependente com aumento de mortalidade por doença cardíaca isquêmica.

A intoxicação aguda manifesta depressão do sistema nervoso central com incoordenação, depressão respiratória e cianose.

A DL_{50} oral varia com o isômero considerado, sendo o 3,5-DNT o de maior toxicidade (216 mg/kg, oral, em ratos). O 2,4-DNT tem DL_{50} oral em camundongos de 1.954 mg/kg.

7.5.5. Avaliação das exposições. A ACGIH[®] propõe 0,2 mg/m³ como TLV-TWA, e indicação da absorção cutânea com classificação A3, ou seja, considerado carcinogênico para animais e com relevância desconhecida para o homem.

7.6. 2,4,6-Trinitrotolueno

7.6.1. Propriedades físico-químicas. O TNT (PM 227,13) é um sólido inflamável, sem odor, de cor amarelada, densidade de 1,654 g/cm³ a 20 °C, tem ponto de fusão de 80 °C, sendo explosivo a 240 °C. O risco de explosão é considerado moderado, ocorrendo por queima, aquecimento ou concussão. A pressão de vapor é de 0,046 torr a 20 °C, é solúvel em acetona, benzeno, éter e insolúvel em água.

7.6.2. Usos e fontes de exposição. O TNT é usado como explosivo detonável por iniciadores de alta velocidade ou por concussão eficiente.

7.6.3. Toxicidade. O TNT tem DL_{50} oral de 1.320 mg/kg para o rato e de 660 mg/kg para cães.

A exposição humana a concentrações superiores a 1,5 mg/m³ produz sintomas decorrentes de alterações vasomotoras e metemoglobinemia.

Sinais e sintomas como dermatite, cianose, gastrite, atrofia hepática e anemia aplástica são descritos em trabalhadores expostos, com ocorrência ocasional de leucopenia, depressão variável do sistema nervoso central, neurites periféricas, irregularidades cardíacas e irritação do trato urinário. Trabalhadores jovens, com menos de 30 anos, tendem a apresentar hepatite tóxica, enquanto os mais idosos tendem a mostrar anemia aplástica.

O TNT pode ser absorvido pela pele. Há descrição de 43% de metemoglobinemia, desenvolvida em 24 horas, por exposição simultânea pelas vias respiratória e dérmica.

7.6.4. Monitorização das exposições ocupacionais. A ACGIH[®] propõe a limitação da exposição ao máximo de 0,1 mg/m³ (TLV-TWA), com indicação de absorção pela pele. Considera-se que esta concentração protege os trabalhadores da hepatite e hematotoxicidade, incorporando uma margem de segurança, em face destes efeitos terem sido observados em concentrações de 7 mg/m³.

7.7. MBOCA – [4,4'-Metileno BIS(2-Cloroanilina)]

7.7.1. Propriedades físico-químicas. O MBOCA (PM 267) é um sólido cristalino castanho claro ou incolor, com odor de anilina. Tem densidade 1,44 g/cm³ a 4 °C, funde a 110 °C, é pouco volátil à temperatura ambiente e é solúvel em diversos solventes orgânicos.

7.7.2. Usos e fontes de exposição. O MBOCA é usado como agente de cura em resinas epóxi e poliuretanas, utilizadas na fabricação de espumas para aplicações especiais. A sua adição permite variar a dureza, flexibilidade e a resistência ao impacto destes produtos. Comercialmente, a substância é disponível na forma de flocos ou granulada.

7.7.3. Toxicocinética. A absorção por via dérmica é preponderante no ambiente ocupacional, por contato direto com a pele. A absorção pelo trato respiratório é possível nos processos de fusão (vapores) ou no esvaziamento de embalagens do produto (poeiras).

Em humanos, a excreção da substância inalterada é expressiva, e o principal produto de biotransformação é o N-glicuronídeo, com menores quantidades de N-acetil e N,N'-diacetil-MBOCA. O glicuronídeo corresponde 2 a 3 vezes a MBOCA inalterada na urina.

7.7.4. Toxicidade. Em animais, a intoxicação aguda manifesta-se por prostração, cianose, hipotermia, hematuria e lacrimejamento, em doses superiores a 750 mg/kg. A DL_{50} oral para ratos situa-se entre 750 e 2.100 mg/kg.

Trabalhadores expostos a concentrações não determinadas de MBOCA, tolueno-diisocianato e resinas de poliéster apresentam hematuria, que se revertem em uma semana.

Em trabalhadores expostos, a associação da exposição ao MBOCA com neoplasia de bexiga ainda é controversa. Ressalta-se que, para muitos carcinógenos para a bexiga humana, a latência média é de 20 anos ou mais.

Ensaio de carcinogênese mostram que a substância é claramente carcinogênica para ratos, camundongos e cães, após administração oral.

7.7.5. Avaliação das exposições ocupacionais. A ACGIH[®] propõe 0,11 mg/m³ como TLV-TWA, com indicação de absorção também pela pele, classificando-o como suspeito de ser carcinogênico para humanos (grupo A2).

Dada a importância da via cutânea para a absorção nas exposições ocupacionais, a ACGIH[®] recomenda a vigilância da excreção do MBOCA inalterado, porém, considera não haver informação suficiente para a proposição de um valor BEI[®].

8. BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. Documentation of the TLVs[®] and BEIs[®] with other worldwide occupational exposure values. Cincinnati, OH, 2006. 1 CD-ROM.
- BHUTANI, A.; BHUTANI, M.S.; PATEL, R. Methemoglobinemia in a patient undergoing gastrointestinal endoscopy. *Ann. Pharmacoth.* v.26, n.10, p.1239-1240, 1992.
- BRADBERRY, S.M.; AW, T.; WILLIAMS, N.R.; VALE, J.A. Occupational methaemoglobinemia. *Occup. Environ. Med.* v.58, p.611-616, 2001.
- COCCO, P.; CARTA, P.; LO MONACO, C.; MELONI, M.; CASULA, D. Normal values of methemoglobinemia in a sample of Sardinian workers. *G Ital Med Lav.* v.5, n.3, p.123-127, 1983.
- CURRY, S. Methemoglobinemia. *Ann. Emerg. Med.* v.11, n.4, p.214-221, 1982.
- GORINA, A.B. *La clinica y el laboratorio*. 12.ed. Barcelona: Editorial Marin, 1981.
- GOSSEL, T.A.; BRICKER, J.D. *Principles of clinical Toxicology*. 2.ed. New York: Raven Press, 1990.
- JAMES, R.C. Hematotoxicity: toxic effects in the blood. In WILLIAMS, P.L.; BURSON, J.L. (eds). *Industrial Toxicology-Safety and health applications in the workplace*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1985. p.59-77.
- KROSS, B.C.; AYEBO, A.D.; FUORTES, L.J. Methemoglobinemias: nitrate toxicity in rural America. *Am. Fam. Physician*, v.46, n.1, p.183-188, 1992.
- LANEY, R.F.; HOFFMAN, R.S. Methemoglobinemia secondary to automobile exhaust fumes. *Am. J. Emerg. Med.* v.10, n.5, p.426-428, 1992.
- LAWERY, R.R.; HOFFMAN, R.S. *Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring*. 2.ed. London: Lewis Publishers, 1993.
- MANSOURI, A.; LURIE, A.A. Concise review: methemoglobinemia. *Am. J. Hematol.* v.42, p.7-12, 1993.
- STETTLER, L.E. et al. Biological monitoring of occupational exposures to ortho-toluidine and anilin. *Scand. J. Work Environ. Health* v.18 (suppl.2), p.78-81, 1992.
- SULOTO, F.; ROMANO, C.; INSANA, A.; CARRUBA CACCIOLA, M.; CERUTTI, A. Normal values of carboxyhemoglobinemia and methemoglobinemia in a sample of conscripts. *Med Lav.* v.85, n.4, p.289-298, 1994.
- TOELLE, S.P.; BOLTSHAUSER, E.; MÖSSNER, E.; ZURBRIGGEN, K.; EBER, S. Severe neurological impairment in hereditary methaemoglobinemia type 2. *Eur. J. Pediatr.* v.163, p.207-209, 2004.
- UMBREIT, J. Methemoglobin - it's not just blue: a concise review. *Am. J. Hematol.* v.82, p.134-144, 2007.
- WEISBURGER, E.K.; HUDSON, V. Aromatic nitro and amino compounds. In: HARRIS, R. et al. (Ed.). *Patty's industrial hygiene and toxicology*. 5.ed. New York: Wiley-Interscience, 2005. 1 CD-ROM.
- WRIGHT, R.O.; LEWANDER, W.J.; WOOLF, A.D. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann. Emerg. Med.* v.34, n.5, p.646-656, 1999.

Solventes Orgânicos

Edna Maria Alvarez Leite

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Fatores e características gerais de importância no estudo toxicológico dos solventes orgânicos
 - 2.1. Fase de exposição
 - 2.2. Fase toxicocinética
 - 2.2.1. Absorção e distribuição dos solventes orgânicos
 - 2.2.2. Biotransformação e excreção
3. Aspectos toxicológicos específicos de solventes orgânicos
 - 3.1. Benzeno
 - 3.1.1. Toxicocinética
 - 3.1.2. Toxicodinâmica
 - 3.1.3. Sintomatologia e tratamento
 - 3.1.4. Limite de tolerância e monitorização biológica
 - 3.2. Tolueno
 - 3.2.1. Toxicocinética
 - 3.2.2. Toxicodinâmica
 - 3.2.3. Sintomatologia e tratamento da intoxicação
 - 3.2.4. Limite de tolerância e monitorização biológica
 - 3.3. Xilenos
 - 3.3.1. Toxicocinética
 - 3.3.2. Toxicodinâmica
 - 3.3.3. Sintomatologia e tratamento
 - 3.3.4. Limite de tolerância e monitorização biológica
 - 3.4. Estireno
 - 3.4.1. Toxicocinética
 - 3.4.2. Toxicodinâmica
 - 3.4.3. Sintomatologia e tratamento
 - 3.4.4. Limite de tolerância e monitorização biológica
 - 3.5. *n*-Hexano
 - 3.5.1. Toxicocinética
 - 3.5.2. Toxicodinâmica
 - 3.5.3. Sintomatologia
 - 3.5.4. Limite de tolerância e monitorização biológica
 - 3.6. Metil-*n*-butil-cetona (MBC)
 - 3.6.1. Toxicocinética
 - 3.6.2. Toxicodinâmica e sintomatologia
 - 3.6.3. Limite de tolerância e monitorização biológica

3.7. Metanol

- 3.7.1. Toxicocinética
- 3.7.2. Toxicodinâmica
- 3.7.3. Sintomatologia e tratamento
- 3.7.4. Limite de tolerância e monitorização biológica

3.8. Etilenoglicol

- 3.8.1. Toxicocinética
- 3.8.2. Toxicodinâmica
- 3.8.3. Sintomatologia e tratamento
- 3.8.4. Limite de tolerância e monitorização biológica

3.9. Solventes clorados

- 3.9.1. Cloreto de metileno
- 3.9.2. Tricloretileno
- 3.9.3. Percloroetileno (PER)
- 3.9.4. Tetracloroeto de carbono

3.10. Bissulfato de carbono

- 3.10.1. Toxicocinética
- 3.10.2. Toxicodinâmica
- 3.10.3. Sintomatologia
- 3.10.4. Limite de tolerância e monitorização biológica

4. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

Solvente orgânico é a designação genérica dada a um grupo de substâncias químicas orgânicas, líquidas à temperatura ambiente, que apresentam maior ou menor grau de volatilidade e lipossolubilidade, e são empregadas como solubilizantes, dispersantes ou diluentes em diferentes processos ocupacionais. O uso de solventes orgânicos no meio ocupacional brasileiro representa significativo risco à saúde do trabalhador, uma vez que o espectro de utilização desses compostos é bastante amplo (diferentes processos industriais em pequenas, médias e grandes empresas, meio rural, laboratórios químicos etc). Podem ser empregados na forma pura ou em misturas e, para facilitar o estudo toxicológico, são geralmente sub-divididos em classes químicas, a saber: hidrocarbonetos alifáticos, aromáticos ou halogenados, álcoois, cetonas, éteres entre outros (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação química dos solventes orgânicos

Classe química	Exemplos
Hidrocarbonetos alifáticos	n-hexano, benzina.
Hidrocarbonetos aromáticos	benzeno, tolueno, xileno.
Hidrocarbonetos halogenados	dicloretileno, tricloretileno, tetracloretileno, monoclórobzeno, cloro de metileno, dicloretileno.
Álcoois	metanol, etanol, isopropanol, butanol, álcool amílico.
Cetonas	metil-isobutilcetona, ciclohexanona, acetona.
Éteres	éter isopropílico, éter etílico.

Fonte: Adaptado de McFree & Zavan, 1988.

A toxicidade de solventes orgânicos pode ser alterada por uma série de fatores, que apresentam maior ou menor influência nas diferentes fases da intoxicação.

2. FATORES E CARACTERÍSTICAS GERAIS DE IMPORTÂNCIA NO ESTUDO TOXICOLÓGICO DOS SOLVENTES ORGÂNICOS

O risco tóxico advindo do uso de solventes orgânicos é bastante variável, em função de suas propriedades físico-químicas e de fatores diversos que podem alterar as fases de exposição, toxicocinética e toxicodinâmica dos mesmos.

2.1. Fase de exposição

A intensidade da exposição aos solventes orgânicos é influenciada, sobretudo, por suas propriedades físico-químicas. Algumas destas características, tais como lipossolubilidade, coeficiente de partição óleo/água e grau de ionização, que influenciam também a fase toxicocinética de solventes, já foram enfocadas em capítulos anteriores deste livro, razão pela qual não serão detalhadas aqui. Outras características dos solventes que representam papel importante na fase de exposição são conforme seguem abaixo.

- Pressão de vapor:** corresponde à pressão exercida pelos vapores de um dado solvente em uma dada temperatura, sobre as paredes de um recipiente fechado. É expressa, normalmente, como milímetros de mercúrio (mm Hg) e caracteriza, em termos quantitativos, a volatilidade do solvente. É, portanto, um fator essencial no conhecimento e controle da potencial exposição aos vapores de um dado solvente no ambiente ocupacional.
- Ponto de ebulição:** corresponde à temperatura na qual a pressão de vapor de um solvente atinge a pressão externa, levando o mesmo à ebulição. Expresso, geralmente, em graus centígrados (°C) numa atmosfera de 760 mm de Hg, o ponto de ebulição se correlaciona inversamente com a pressão de vapor.
- Densidade:** é a relação entre o peso de um dado volume de substância e igual volume de água a 4 °C, ou em outra temperatura estabelecida. O solvente que possui densidade menor do que 1,0 é menos denso do que a água e, caso não seja miscível com ela, estará na camada superior da mistura água-solvente. Características opostas apresentam os solventes que possuem gravidade específica maior do que 1,0.
- Velocidade de evaporação:** é uma das mais importantes propriedades físico-químicas dos solventes, a ser considerada na seleção do composto para um processo industrial. Esta velocidade não é estabelecida em números absolutos por ser afetada por uma série de fatores; muitos deles não podem ser avaliados adequadamente. Esta velocidade de evaporação e, conseqüentemente, o tempo de secagem do solvente, pode variar em função da temperatura do líquido, temperatura do ambiente próximo ao solvente, tensão superficial, umidade, densidade de vapor, entre outros. Não existe, portanto, uma relação simples entre velocidade de evaporação e temperatura de ebulição. Pode ser considerado, no entanto,

que a pressão de vapor de um líquido aumenta cerca de 3% para cada acréscimo de 1 °F¹ na temperatura. A velocidade de evaporação dos solventes é freqüentemente comparada à velocidade de evaporação de um solvente padrão, geralmente acetato butílico, considerada ser igual a 1,0.

- f) Densidade de vapor: é o peso do vapor, por unidade de volume, a uma dada temperatura e pressão. É, geralmente, comparada com a densidade do ar, esta estabelecida como sendo igual a 1,0. É importante considerar que, caso um solvente tenha densidade de vapor menor do que 1,0 (menos denso do que o ar), seus vapores tenderão a se concentrar no fundo dos recipientes de armazenamento ou nas camadas inferiores do ambiente ocupacional.

2.2. Fase toxicocinética

O comportamento toxicocinético dos solventes orgânicos pode ser influenciado por uma série de fatores, resultando em alteração na absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos solventes orgânicos no organismo.

2.2.1. Absorção e distribuição dos solventes orgânicos. Do ponto de vista ocupacional, as principais vias de introdução dos solventes orgânicos são a pulmonar e a cutânea, destacando-se a primeira.

Absorção pulmonar. Os solventes orgânicos, ao se volatilizarem, poderão ser inalados pelos trabalhadores expostos e, conseqüentemente, atingirem os alvéolos pulmonares. Nos alvéolos as duas fases que estão em contato, o ar alveolar e o sangue capilar, estão separadas por uma dupla barreira representada pelo epitélio alveolar e o endotélio capilar. Esta barreira, devido a sua pequena espessura e elevada área superficial é pouco efetiva, do ponto de vista de proteção contra a penetração de xenobióticos, permitindo que o solvente presente nos alvéolos entre em contato quase que direto com o sangue capilar. A extensão e a velocidade da absorção serão, basicamente, influenciadas pelo comportamento do sangue frente ao tóxico: se inerte – o solvente orgânico se solubiliza no sangue, ou reativo – há ligação química entre o solvente e os componentes sanguíneos.

Para os solventes que não se ligam quimicamente ao sangue, dois fatores são primordiais para a velocidade e a intensidade da absorção pulmonar:

- a pressão parcial (concentração) do solvente no ar alveolar e no sangue,
- a solubilidade do composto no sangue.

A pressão parcial do solvente, no ar alveolar e no sangue, determina a direção da difusão entre estes dois meios. Assim, se a pressão parcial de um dado solvente X é maior no ar alveolar do que no sangue, a tendência é ocorrer absorção. Se ao contrário a pressão parcial de X for maior no sangue do que no ar alveolar, deverá ocorrer a excreção.

Relembrando a composição mista do sangue (3/4 de água e 1/4 de compostos orgânicos) é fácil deduzir que os xenobióticos, para apresentarem boa absorção pulmonar, mais do que a elevada lipossolubilidade ou hidrossolubilidade, deverão apresentar boa solubilidade no sangue. Esta característica pode ser avaliada pelo coeficiente de distribuição ou de partição ar alveolar/sangue (K). Quanto menor este coeficiente, maior a solubilidade do composto no sangue. Assim, os solventes que possuem K baixo poderão ser facilmente absorvidos, terão sua concentração sanguínea rapidamente aumentada e o equilíbrio entre esta concentração e a tecidual será lentamente obtido. Em contrapartida, os solventes poucos solúveis no sangue (K alto) apresentarão características opostas. Solventes como metilclorofórmio, tricloretileno e tolueno, apresentam coeficiente de distribuição ar alveolar/sangue elevado, ou seja, são poucos solúveis no sangue, enquanto estireno, acetona e etanol, possuem baixo coeficiente K e, conseqüentemente, elevada solubilidade no sangue. Esta característica é essencial, quando se analisa a influência de fatores fisiológicos, tais como freqüência cardíaca e freqüência respiratória sobre a absorção pulmonar dos solventes que não se ligam quimicamente ao sangue. Estes fatores são importantes, em se tratando de Toxicologia Ocupacional, posto que algumas atividades desenvolvidas pelo trabalhador poderão resultar na alteração destes parâmetros fisiológicos. Assim, o aumento da freqüência respiratória terá uma maior influência na maior absorção pulmonar dos solventes que apresentam baixo coeficiente de partição ar alveolar/sangue.

Absorção cutânea. Muito embora a pele humana represente uma efetiva barreira contra a penetração de xenobióticos, é sabido que os solventes orgânicos têm capacidade de penetrar através dela. Esta capacidade de transpor as células da epiderme, é dependente de uma série de fatores tais como: a espessura da camada afetada, o gradiente de concentração dos sol-

¹ 1°F é igual a -17,2°C.

ventes nos dois lados da camada epidérmica, a constante de difusão, o coeficiente de partição óleo/água e a constante de permeabilidade. A presença de folículos pilosos e de glândulas sebáceas, embora em menor número quando comparado com as células epidérmicas, pode facilitar a absorção cutânea dos solventes. Outro fator a considerar é o conteúdo hídrico do extrato córneo. Uma maior hidratação deste extrato pode aumentar a permeabilidade da pele e, conseqüentemente, a difusão de substâncias químicas através da mesma.

De maneira geral, a intensidade da absorção cutânea, quando ocorre pelo processo de difusão passiva, é diretamente proporcional ao coeficiente de partição óleo/água e inversamente proporcional ao peso molecular dos compostos. Os solventes hidrossolúveis e de pequeno peso molecular podem penetrar pela pele íntegra através do processo de filtração. Aqueles que têm a capacidade de lesar a camada epidérmica da pele, removendo lipídeos da mesma, causam irritação, hiperplasia celular e dilatação dos poros. Estas lesões cutâneas permitirão uma maior absorção dos próprios solventes e de outras substâncias químicas que entrem em contato com a pele lesada.

Estudos experimentais demonstram que a absorção cutânea dos solventes pode seguir um dos três padrões subcitados:

- a) pico de concentração plasmática alcançado após 1 hora de exposição, seguido de um rápido declínio dos níveis sanguíneos no período restante da exposição. Este padrão é característico de solventes mais lipossolúveis como o tetracloreto de carbono, hexano, tetracloretileno, tricloretileno e tolueno.
- b) pico de concentração plasmática obtido após 1 hora, permanecendo em equilíbrio durante as 5 horas seguintes da exposição. É o comportamento observado para o benzeno e 1,2-dibrometano.
- c) a concentração plasmática aumenta ao longo do período de exposição. É o caso dos solventes mais hidrossolúveis, como o 1,2-dicloreto e o 1,1,2,2-tetracloreto. Acredita-se que estes solventes lesam a pele permitindo assim que, ao longo da exposição, concentrações crescentes dos mesmos sejam absorvidas.

Fatores que interferem na absorção e distribuição dos solventes orgânicos. Além dos fatores já citados anteriormente, os fatores ambientais podem alterar estes processos, como a temperatura e os individuais, como dieta e ingestão de bebidas alcoólicas. O aumento da temperatura ambiental tende a aumentar a taxa de respiração do indivíduo, sua

freqüência cardíaca e o fluxo sanguíneo para os tecidos. Estas alterações orgânicas podem modificar os níveis da absorção e da distribuição dos solventes pelo organismo. A dieta alimentar do indivíduo influencia a distribuição dos solventes orgânicos ao aumentar o conteúdo lipídico do soro e o fluxo sanguíneo hepático.

2.2.2. Biotransformação e excreção. A toxicidade de vários solventes orgânicos está diretamente relacionada à sua biotransformação. A ação mielotóxica do benzeno, a neurotoxicidade do *n*-hexano, e a genotoxicidade do etilenoglicol, têm sido atribuídas aos metabólitos ativos destes solventes, como será visto posteriormente. Os solventes são, na grande maioria, biotransformados no fígado, embora possam ocorrer transformações também, nos pulmões e rins. O principal sistema enzimático envolvido na biotransformação de solventes é o sistema citocromo P-450 (Cit P-450), já estudado em detalhes nos capítulos iniciais deste livro.

Os solventes podem ser excretados pela urina, na forma inalterada (geralmente em pequenas proporções) ou como metabólitos que podem estar, ou não, conjugados com compostos endógenos como ácido glicurônico, sulfato e aminoácidos, entre outros. A maior parte dos solventes inalterados é excretada pelo ar exalado.

Vários fatores podem alterar estes processos metabólicos, influenciando, assim, a toxicidade dos solventes. Os principais são:

Fatores ambientais. A temperatura ambiente elevada tende a aumentar a sudorese do indivíduo e, conseqüente, diminuir do fluxo urinário normal, podendo resultar em uma menor excreção de metabólitos dos solventes por esta via. Por outro lado, alguns medicamentos podem modificar a disponibilidade dos metabólitos resultantes da biotransformação dos solventes. Por exemplo, a administração de salicilatos e sulfonamidas, que apresentam elevada porcentagem de ligação à albumina plasmática, pode influenciar a eliminação do ácido tricloracético (TCA), um dos metabólitos urinários do tricloretileno. Este metabólito que está normalmente ligado à albumina, na presença dos medicamentos acima citados, apresentará menor ligação protéica aumentando, assim, sua disponibilidade à excreção renal. Medicamentos como fenobarbital e propranolol que apresentam, respectivamente, ação indutora e inibidora de enzimas, se mostram, em estudos experimentais, efetivos na alteração do metabolismo de solventes orgânicos. Doses não tóxicas de bromobenzeno, por exemplo, desenvolvem em animais pré-tratados com o fenobarbital efeitos adversos

graves como a necrose hepática maciça. Do ponto de vista prático, no entanto, a ação indutora ou inibidora exercida pelos medicamentos, não é observada de maneira significativa em indivíduos expostos ocupacionalmente aos solventes orgânicos, exceto quando a concentração inalada dos mesmos é elevada.

Fatores individuais. A dieta alimentar pode alterar a atividade do sistema enzimático microsômico, especialmente o citocromo P-450. Foi observado experimentalmente que ratos tratados com dieta pobre em proteínas mostram-se mais resistentes à ação hepatotóxica do tetracloreto de carbono, devido à menor biotransformação do solvente (esta biotransformação ocorre através de mecanismo de ativação). Os carboidratos têm demonstrado exercer ação indutora sobre a atividade do sistema citocromo P-450. Uma dieta pobre em carboidratos, assim como a supressão ou diminuição da ingestão de alimentos, pode aumentar a biotransformação de solventes, em decorrência da indução do citocromo P-450 IIE1, que possui elevada capacidade de biotransformar compostos orgânicos de baixo peso molecular como os solventes. Outros componentes da dieta que têm papel importante na biotransformação de solventes são os minerais. Dietas deficientes em minerais, cofatores de enzimas, tais como o ferro, zinco e cobre levam a uma menor biotransformação dos solventes no organismo.

O cigarro contém uma série de compostos como o benzo(a)pireno e outros, que podem induzir sistemas enzimáticos principais ou induzir vias metabólicas secundárias. Isto sugere que o hábito de fumar pode levar a um aumento na capacidade dos fumantes em biotransformar os solventes orgânicos. Estudos experimentais confirmam tal possibilidade. Ratos tratados com 3-metilclorantreno e expostos ao bromobenzeno, apresentam menor hepatotoxicidade do que o esperado, devido à ativação de via secundária da biotransformação, que leva à produção de um metabólito inativo. Não existem, no entanto, evidências práticas que realmente demonstrem a maior capacidade dos fumantes expostos em biotransformar os solventes orgânicos.

O consumo de bebidas alcoólicas pode ser o fator de maior importância dentre aqueles que alteram a biotransformação dos solventes orgânicos. Isto porque o álcool é um composto que pode ser consumido em concentração e frequência significativas pelos trabalhadores no meio ocupacional. Dependendo de algumas condições, o etanol pode exercer papel de indutor ou inibidor enzimático e assim, alterar de maneira oposta a biotransformação de diferentes solventes. O tempo decorrido entre a

ingestão alcoólica e a exposição ao solvente é um dos fatores determinantes no tipo de ação a ser desenvolvida pelo etanol. Quando a ingestão da bebida ocorre durante ou logo após a exposição, ou seja, quando a concentração alcoólica sanguínea é elevada, a ação predominante é a inibição. O álcool, em elevadas concentrações, inibe não só o sistema citocromo P-450, mas também outras enzimas tais como a álcool e a aldeído desidrogenase. Já estão comprovadas as ações inibitórias do etanol sobre o metabolismo do tricloretileno, tolueno, xilenos, estireno e metiletilcetona. Se, porém, a exposição ocupacional ocorrer muito antes ou muito após a ingestão alcoólica, implicando em baixos teores sanguíneos de etanol, a ação predominante é a indução enzimática. A enzima mais sensível à indução etanólica é o citocromo P-450 IIE1, a mesma alterada pela ingestão de dieta pobre em carboidratos. Esta ação etanólica é menos pronunciada do que a inibição enzimática, no caso da biotransformação de solventes orgânicos.

Interação entre solventes. Indivíduos que trabalham expostos a um solvente orgânico são, frequentemente, expostos de maneira simultânea ou sequencial, aos vapores de outro solvente orgânico. Esta exposição mista pode resultar em inibição ou indução de etapas da biotransformação dos mesmos. As inibições resultantes de exposições mistas a solventes são mais frequentes quando os compostos são biotransformados por um mesmo sistema enzimático. Como as enzimas em geral e as oxidases de função mista em particular possuem pequena especificidade, não é surpreendente que um solvente possa competir com outro pelo sítio de biotransformação disponível e, até mesmo, de ocorrer saturação enzimática. Um exemplo de inibição decorrente de exposição mista é obtido pela associação do tolueno e benzeno. Neste caso é observada inibição competitiva na biotransformação de ambos os solventes, sendo a intensidade desta inibição dependente da concentração absorvida dos compostos. Quanto maior a concentração do benzeno menor será a biotransformação do tolueno e vice-versa. A exposição conjunta a m-xileno e a etilbenzeno também resulta em inibição competitiva das biotransformações, enquanto exposição a metiletilcetona e m-xileno resulta apenas na inibição do metabolismo do primeiro solvente.

Fatores genéticos. Alguns indivíduos apresentam, em decorrência de alterações genéticas, deficiência de enzimas importantes para a biotransformação de solventes. Conseqüentemente, estes indivíduos terão maior ou menor resposta biológica a um dado

solvente, dependendo se a biotransformação ocorre através de mecanismo de ativação ou desativação. Um exemplo clássico desta influência genética é a biotransformação do etanol. Alguns indivíduos possuem menor capacidade de biotransformar o acetaldeído proveniente da oxidação etanólica, devido à deficiência genética na concentração da acetaldéido desidrogenase. Nestes casos, os indivíduos poderão apresentar efeitos tóxicos decorrentes do acúmulo deste aldeído após a exposição ao álcool etílico.

Fatores fisiopatológicos. Fatores como idade, peso, estado hormonal, estado patológico e sexo desempenham papel importante na biotransformação dos xenobióticos. No caso dos solventes orgânicos, destacam-se os dois últimos fatores. A insuficiência hepática é, geralmente, acompanhada pela diminuição na capacidade do organismo em biotransformar xenobióticos. O hipertireoidismo estimula a atividade de enzimas microssômicas e, conseqüentemente, a biotransformação de solventes que necessitam destas enzimas durante o processo de eliminação química. As diferenças observadas na biotransformação de xenobióticos, de acordo com o gênero, são bastante marcantes em animais de laboratório. Existem, atualmente, estudos demonstrando que homens e mulheres biotransformam alguns solventes de maneira diferente. Assim, a meia-vida biológica ($t_{1/2}$) do benzeno é mais longa na mulher do que no homem, o que poderia indicar uma menor capacidade do sexo feminino em biotransformar este solvente. O sexo pode influenciar, também, as vias preferenciais de biotransformação. Por exemplo, o homem quando exposto ao dinitrotolueno ou a seus isômeros, excreta, proporcionalmente, mais ácido nitrobenzôico e menos conjugado glicurônico do ácido dinitrobenzílico do que a mulher.

3. ASPECTOS TOXICOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE SOLVENTES ORGÂNICOS

3.1. Benzeno

O benzeno é um líquido incolor, volátil, ponto de ebulição de 80,1 °C, inflamável, com elevada lipossolubilidade e praticamente insolúvel em água. É utilizado há muitos anos, em diversos processos ocupacionais, mas o uso industrial no Brasil vem diminuindo, progressivamente, em virtude da proibição do seu uso como solvente industrial (Portaria n. 3 do Ministério de Trabalho, de março de 1982). Este hidrocarboneto, no entanto, ainda representa risco ocupacional para milhares de indivíduos.

Esse solvente pode ser encontrado na gasolina automotiva em concentrações máximas, no Brasil, de até 1% v/v. A fração do benzeno que não for queimada nos carburadores irá agravar os problemas de poluição das grandes cidades, principalmente nas vias de tráfego intenso. A porcentagem máxima de benzeno, permitida em produtos acabados brasileiros, é de 0,4% sendo que a partir de dezembro de 2007 esse teor deverá diminuir para, no máximo, 0,1%. As principais fontes de exposição ocupacionais são:

- a) Indústria petroquímica que utiliza, hoje, cerca de 90% da produção brasileira de benzeno. Durante a produção e transformação petroquímica, os trabalhadores se expõem, principalmente nas etapas de transferência e estocagem dos produtos, amostragem para o controle de qualidade e paradas para manutenção das unidades de refinaria. É utilizado como matéria prima para a produção de etilbenzeno, estireno, poliestireno, polipropileno, prolactanas, náilon, cumeno, entre outros.
- b) Siderúrgicas que utilizam carvão mineral.

3.1.1. Toxicocinética. O benzeno é absorvido pelas vias cutânea e pulmonar. A significância da absorção cutânea nas intoxicações ocupacionais ainda é discutida, mas pesquisas têm demonstrado que essa via de absorção é significativa quando a exposição é na forma líquida do hidrocarboneto.

Pela via pulmonar, o benzeno é rapidamente absorvido. Cerca de 50 a 90% do benzeno inalado poderá ser absorvido. Sua concentração sanguínea atinge um pico máximo em alguns minutos, mas decai com a saída rápida do composto para os tecidos ricos em lipídeos.

Apenas cerca de 12% do benzeno absorvido é exalado inalterado pelos pulmões e somente 0,1 a 0,2% pela urina. A maior parte da fração absorvida (aproximadamente 84 a 89%), portanto, é biotransformada no fígado e, em menor proporção, na medula óssea dos indivíduos expostos. Embora bastante estudada, uma vez que a ação tóxica benzênica é resultante da ação de seus metabólitos, a biotransformação desse composto ainda não é totalmente esclarecida.

O principal metabólito benzênico, do ponto de vista quantitativo, é o fenol. Segundo alguns autores, a formação fenólica resultaria de um rearranjo, não enzimático, do benzeno epóxido formado pela ação do Citocromo P-450 2E1 e que se encontra em equilíbrio com outra forma instável do composto, o benzeno oxepina. Uma segunda hipótese para a formação do fenol seria a hidroxilação do anel aromático

por um radical hidroxil, formado a partir do peróxido de hidrogênio gerado no organismo. Existe, ainda, a possibilidade do fenol ser formado por meio dos dois mecanismos. Segundo estudos, o citocromo P-450 2E1, responsável pela formação do benzeno epóxido, sendo capaz de funcionar como uma oxidase dependente de NADPH, produziria H_2O_2 ou seja, essa isoenzima participaria, também, da formação do fenol pelo mecanismo de inserção de radicais hidroxilas à molécula do benzeno.

Após a formação do complexo instável benzeno epóxido-benzeno oxepina e do fenol, várias reações metabólicas são mencionadas nos trabalhos publicados sobre o assunto. Uma cuidadosa revisão da literatura referente à biotransformação benzênica foi realizada por PAULA em 2001, cuja compilação é apresentada a seguir.

- Hidroxilação do fenol a hidroquinona e catecol. A hidroquinona pode ser oxidada a *p*-benzoquinona, precursora do ácido 2,5-diidroxi-fenilmercaptúrico e o catecol a 1,2,4-triidroxibenzeno. Os metabólitos hidroxilados são excretados livres ou conjugados com glicuronídeos ou sulfatos na urina. Alternativamente, a *p*-benzoquinona pode ligar-se covalentemente às bases guanina, adenina e citidina do DNA.
- Hidrólise do complexo instável benzeno epóxido-benzeno oxepina, por ação da enzima epóxido hidrolase, gerando benzeno dihidrodiol, também chamado benzeno glicol, que pode ser enzimaticamente desidrogenado a catecol ou sofrer abertura do anel para formar o aldeído *trans, trans* - mucônico.
- O *trans, trans* - muconaldeído poderia ser formado, também, diretamente, pela reação do benzeno inalterado com radicais hidroxilas, com subsequente peroxidação e abertura do anel ou, a partir do benzeno dioxetano, pela reação do benzeno com oxigênio simples. Estudos sugerem que espécies de oxigênio reativas podem exercer importante função na abertura do anel benzênico reação que, provavelmente, ocorre no fígado.
- O aldeído pode ser reduzido a álcool, pela ação da enzima álcool desidrogenase ou oxidado, pela ação da aldeído desidrogenase, a ácido carboxílico dentre os quais o ácido *trans, trans*-mucônico (ATTM), principal metabólito de cadeia aberta do benzeno.

- O benzeno epóxido pode ser conjugado com a glutatona, produzindo o metabólito urinário ácido fenilmercaptúrico (AFM).

É importante ressaltar que, embora a formação dos metabólitos não fenólicos seja quantitativamente menos significativa, essa via metabólica vem ganhando importância toxicológica, em função da necessidade de serem avaliados novos indicadores biológicos para a monitorização da exposição ocupacional ao solvente e das evidências de possível ação tóxica provocada por alguns deles.

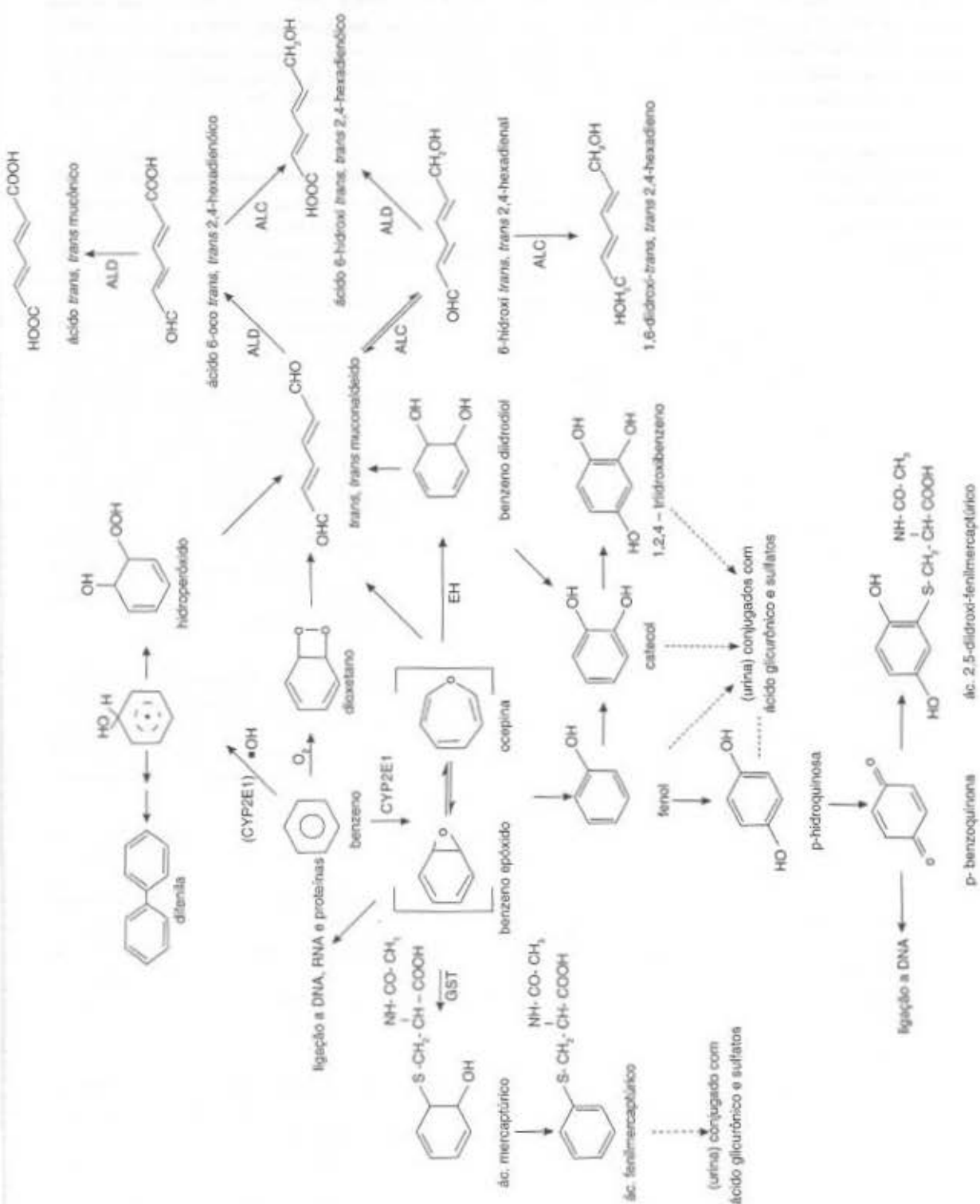
Estudos experimentais demonstram existir inibição competitiva entre o benzeno e o tolueno, ou seja a presença de um solvente diminui a biotransformação do outro.

Cerca de 12% do benzeno absorvido pelo organismo podem ser excretados inalterados pelo ar expirado. Após exposição única, observa-se eliminação pulmonar gradual que ocorre em 3 fases distintas, caracterizando um modelo tricompartmental. A primeira fase de excreção pulmonar representa a eliminação do solvente presente nos pulmões e sangue; tem $t_{1/2}$ igual a 90 minutos. A segunda fase de excreção corresponde à eliminação do benzeno presente nos tecidos moles e ocorre no período de 3 a 7 horas após a exposição. A terceira fase da excreção pulmonar representa principalmente a eliminação do solvente concentrado no tecido adiposo. Apresenta $t_{1/2}$ de cerca de 25 horas.

A maior parte do benzeno absorvido, no entanto, sofre biotransformação e é excretada conjugada com sulfatos ou ácido glicurônico pela urina. A proporção dos metabólitos na urina depende de fatores individuais e do tipo de exposição. Em exposições ocupacionais, observa-se, em média, a excreção de 13 a 50% de fenol urinário, 5% de hidroquinona, 1,3 a 1,6% de catecol, 0,1 a 0,5% de ácido fenilmercaptúrico e 3,9 a 25% de ácido *trans,trans*-mucônico. Apenas traços de 1,2,3-triidroxibenzeno são excretados pela urina.

A excreção do fenol, principal metabólito urinário do solvente, ocorre em duas fases: a primeira, cerca de 4 horas e meia após o final da exposição, correspondente à excreção da maior parte do solvente absorvida e biotransformada e a segunda fase, bem mais lenta, cerca de 24 horas após o final da exposição. A meia-vida do fenol urinário é, em média, igual a 12 horas.

A Figura 1 esquematiza as principais vias de biotransformação do benzeno no organismo humano.



Abreviações: CYP2E1 – citocromo P-450 2E1; GST – glutiona-S-transferase; EH – epóxido hidrolase; ALD – aldeído desidrogenase; ALC – álcool desidrogenase.

Figura 1. Principais vias de biotransformação do benzeno. (Fonte: Extraído de PAULA, 2001).

3.1.2. Toxicodinâmica. O benzeno é irritante da pele e mucosas. Sua principal ação tóxica, em exposição aguda, é a depressão do SNC. Apresenta propriedades radiomiméticas ou seja, potencial para gerar radical oxigênio livre, o que explicaria várias de suas ações tóxicas. Em exposições crônicas destaca-se a ação mielotóxica que resulta em lesões graves como a progressiva degeneração da medula óssea e aplasia medular. Esta ação do benzeno está associada ao aparecimento de trombocitopenia (com bloqueio megacariocítico), leucopenia (com maior frequência granulopênica) e anemia aplástica. A extensão destas alterações é dependente de fatores individuais, intensidade e duração da exposição. Em casos graves, quando se instala a pancitopenia, podem ocorrer aplasia medular, com infiltração gordurosa e necrose da medula. Estas alterações hematológicas aparecem, geralmente, meses ou anos após a exposição ocupacional.

Evidências epidemiológicas demonstram que a exposição crônica a elevadas concentrações benzênicas pode desencadear episódios de leucemia, até mesmo anos após o término da exposição ocupacional. O benzeno está classificado, pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), como carcinogênico do Grupo A1 ou seja, substâncias com carcinogenicidade confirmada para a espécie humana. O tipo de leucemia associada ao benzeno é a mielogênica aguda, ou seja, caracterizada pelo aumento de células morfológicamente semelhante aos mieloblastos.

Estudos demonstram que a hematotoxicidade do benzeno é mediada por um número de metabólitos hidroxilados e metabólitos de cadeia aberta, no entanto, os eventos celulares e bioquímicos que levam ao desenvolvimento de anemia aplástica e leucemia mielóide aguda não estão definidos. O conhecimento atual dos processos carcinogênicos sugere que o desenvolvimento da leucemia que segue a exposição ao benzeno resulta de múltiplos eventos citotóxicos, genéticos e epigenéticos independentes.

Segundo alguns estudos, os metabólitos do tipo quinônicos (catecol e hidroquinol) seriam os compostos responsáveis pela ação mielotóxica do solvente, ao reagirem com os cromossomos, resultando em alterações morfológicas e, conseqüentemente, interferência na mitose. A benzoquinona que é um agente alquilante tóxico, poderia reagir com grupos tióis (SH) inibindo a formação e organização dos microtúbulos por meio de um mecanismo dependente de sulfidril. Estudos realizados *in vivo* têm demonstrado que este metabólito, por meio de ligações covalentes pode inibir a replicação do DNA, contribuindo para anormalidades no citoesqueleto de células expostas ao benzeno.

As espécies oxigênio reativas, geradas durante a etapa de oxidação dos metabólitos poliidroxilados em quinonas, parecem contribuir com a toxicidade do benzeno, uma vez que estudos experimentais relataram aumento nos níveis de DNA oxidado a 8-hidróxi-deoxiguanosina (8-OHdG), em células da medula óssea expostas ao benzeno.

O aldeído mucônico possui ação genotóxica e podem desenvolver papel significativo na ação carcinogênica e mielotóxica do benzeno. Este composto, em virtude de sua estrutura química, é um agente alquilante reativo multifuncional, e seus efeitos biológicos podem ser relacionados à sua atividade alquilante, incluindo sua habilidade de produzir ligação cruzada entre componentes celulares como proteína e DNA. Espécies animais hipersensíveis à ação mielotóxica do benzeno, como os camundongos, apresentam concentrações urinárias de ATTM bem maiores do que aquela observada na espécie humana. Comparando-se diferentes cepas de camundongos detecta-se também, maior excreção desse metabólito naquelas cepas mais sensíveis à mielotoxicidade do solvente. Estes estudos corroboram a hipótese de toxicidade do *trans, trans*-muconaldeído. É importante, entretanto, ressaltar que o ATTM tem-se mostrado inativo nos vários estudos realizados em animais de laboratório.

3.1.3. Sintomatologia e tratamento. Intoxicações agudas. Em casos de acidentes agudos, o benzeno inalado em altas concentrações poderá desenvolver edema pulmonar e hemorragias locais. Os sintomas agudos sistêmicos variam de acordo com a intensidade da exposição. Níveis baixos deste solvente podem provocar efeitos iniciais de embriaguez, com cefaléia, tonturas e tremores, que desaparecem com o afastamento do indivíduo da exposição. Em níveis mais elevados, aparecem náuseas, vômitos, visão turva e sonolência. Pode ocorrer inconsciência, convulsão, arritmias cardíacas ventriculares, falha respiratória e morte. Tem sido relatado o aparecimento de fibrilações ventriculares nas exposições concomitantes ao benzeno e a elevadas concentrações de catecolaminas.

Intoxicações crônicas. Os sintomas iniciais da intoxicação a longo prazo, provocada pelo solvente, não caracterizam uma ação mielotóxica. São relatadas fadigas, palidez que progride ao longo da intoxicação, cefaléia, perda do apetite e irritabilidade. Em etapas mais adiantadas da intoxicação, entretanto, o desenvolvimento de trombocitopenia é traduzida em hemorragias diversas como epistaxes, menorragia, hemorragia gengival. Com a leucopenia instalada, são freqüentes os casos de infecções bacterianas e lesões necróticas de mucosas. Os sintomas hemato-

tóxicos estão associados às concentrações iguais ou superiores a 50 ppm de benzeno no ar ocupacional.

Não existe um tratamento específico para as intoxicações agudas ou crônicas com o solvente. As medidas terapêuticas são apenas sintomáticas. Nos casos de ingestão acidental, deve-se promover a lavagem gástrica, sem provocar o vômito, e administrar laxantes. Havendo depressão respiratória, promover a respiração artificial e oxigenoterapia. O intoxicado deve ser mantido em repouso até a normalização respiratória. Podem ser administradas cafeína e benzoato de sódio para estimulação dos centros respiratórios. No caso de contato cutâneo, lavar o local contaminado com água em abundância, no mínimo por 15 minutos, sem utilizar sabão.

Em intoxicações crônicas são indicadas as transfusões de sangue, a administração de anti-hemorrágicos como o ácido aminocapróico e de antibióticos caso ocorram infecções bacterianas. Uma vez instalada a aplasia medular, irreversível, é indicado o transplante de medula. Embora a incidência de intoxicações crônicas graves com o benzeno tenha diminuído significativamente nos últimos anos, a incidência de morte é de 10 a 50%.

3.1.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. Apesar dos vários estudos existentes na literatura especializada, relacionados à exposição benzênica e suas consequências tóxicas, algumas questões continuam sem resolução. Uma delas refere-se ao nível de exposição ao benzeno que pode ser considerado seguro, em termos da saúde do trabalhador exposto. Por se tratar de substância comprovadamente carcinogênica, o limite de exposição deveria ser zero e é nesta direção que estão caminhando os países desenvolvidos. As concentrações permitidas no ambiente ocupacional vêm diminuindo gradativamente em vários países. Nos Estados Unidos, por exemplo, o limite indicado pela *American Conference of Governmental Industrial Hygienists-ACGIH*, denominado *TVL-TWA (Threshold Limit Value-Time Weighted Average)* é de 0,5 ppm (ACGIH, 2006).

No Brasil, foi criado para o benzeno, em 1995, o chamado Valor de Referência Tecnológica (VRT), um novo conceito na monitorização da concentração ambiental ao solvente, a ser considerado como referência para os programas de melhoria contínua dos ambientes de trabalho. Os valores adotados para o VRT são de 1,0 ppm para as indústrias químicas e petroquímicas e 2,5 ppm para as indústrias siderúrgicas (BRASIL, 1995). Em dezembro de 2001, por recomendação da Comissão Nacional Permanente do Benzeno (CNP-Bz), o governo brasileiro decidiu indicar a determinação do ácido *trans, trans*-mucônico urinário como o biomarcador

a ser utilizado no país. Esse composto representa um biomarcador de exposição, não existindo estudos que o associe à ação tóxica do benzeno no organismo, muito embora esse composto seja formado a partir do aldeído *trans, trans*-mucônico, um dos produtos de biotransformação do benzeno indicado como responsável pela ação mielotóxica do solvente.

O ácido *trans, trans*-mucônico urinário apresenta vantagens e desvantagens inerentes à sua utilização como indicador biológico de exposição ocupacional ao benzeno. Dentre as maiores vantagens destacam-se a sensibilidade e a simplicidade analítica de sua determinação urinária e a sua boa correlação com os níveis do solvente no ar. O ATTM apresenta correlação com o benzeno presente no ar ocupacional quando o nível ambiental do composto é igual ou mesmo inferior a 1,0 ppm. Considerando que no Brasil, o VRT do solvente no ar varia de 1,0 a 2,5 ppm, a ATTM apresenta-se como um biomarcador com sensibilidade suficiente para ser indicado na monitorização biológica da exposição ao benzeno. Existem, entretanto, algumas desvantagens que devem ser consideradas quando do uso deste metabólito como biomarcador de exposição ao solvente. A principal delas é o fato do ATTM que está presente também na urina de indivíduos não expostos ao benzeno, além de ter sua concentração urinária influenciada por fatores e características individuais, como por exemplo o hábito de fumar e a dieta. Os indivíduos fumantes, expostos ao benzeno, excretam maior quantidade de ATTM do que os não fumantes. Em relação à dieta, é importante considerar que o sorbitol, utilizado como aditivo em vários alimentos como umectante (em alimentos que necessitam conservar a umidade) e edulcorante (bolos, pães, balas, chocolates, sucos, geléias, chicletes e outros confeitos dietéticos) também produz ATTM em sua metabolização. O tolueno, em altas concentrações pode inibir a biotransformação do benzeno levando a uma menor formação do ATTM. Este fato deve ser considerado nos casos em que ocorra uma exposição conjunta aos dois solventes.

Valor de referência: a legislação brasileira não adotou um valor basal para o ATTM urinário, citando apenas, na Portaria n. 34 de 2001, valores relatados na literatura. Em estudo realizado na região metropolitana de Belo Horizonte, PAULA, 2001 encontrou como valor de referência médio, em indivíduos não fumantes, $0,09 \pm 0,01$ mg/g de creatinina, enquanto estudos realizados em outras regiões do país relatam valor basal de ATTM variando entre 0,03 a 0,26 mg/g de creatinina.

IBMP²: considerando que o benzeno é uma substância carcinogênica, não é viável estabelecer-se um

² Índice biológico máximo permitido

índice biológico máximo permitido uma vez que esse parâmetro está associado ao um valor máximo do indicador biológico para a qual se supõe que as pessoas expostas, em sua maioria, **não correrão risco de dano à saúde**. Para ser feita a correlação do ATTM urinário com a exposição ocupacional ao benzeno, a Portaria 34 do Ministério do Trabalho e Emprego (TEM) editou uma tabela de correlação extraída da legislação alemã de 1996 (*Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG*), alterando-se apenas a expressão dos resultados de mg/L para mg/gramas de creatinina, admitindo-se uma concentração média de 1,2 grama de creatinina por litro de urina (Tabela 2).

Tabela 2. Correlação das concentrações de ácido *trans,trans* mucônico urinário (ATTM-u) e de benzeno no ar, adotada pela legislação brasileira

Benzeno no ar (ppm)	Benzeno no ar (mg/m ³)	ATTM-urinário (mg/L)	ATTM-urinário (mg/g de creatinina)
0,6	2,0	1,6	1,3
1,0	3,3	2	1,6
2	6,5	3	2,5
4	13	5	4,2
6	19,5	7	5,8

Fonte: Adaptado da Portaria n. 34 do MTE, 2001.

O ácido fenilmercaptúrico urinário (SPMA-u) é um biomarcador sensível e específico. Apresenta meia-vida biológica de 9,1 h, o que permite sua correlação com o solvente no ar durante jornadas de 12 h de trabalho. Alguns estudos têm demonstrado que o SPMA é excretado em uma única fase e as concentrações mais elevadas foram detectadas em amostras colhidas ao final da jornada de trabalho. Como vantagens do uso desse biomarcador podem ser citadas a forte correlação existente entre sua concentração urinária e baixos níveis de benzeno no ar ($\leq 0,3$ ppm), sua correlação com o ATTM-u e o seu pequeno valor basal. A principal limitação do uso do SPMA-u como biomarcador de exposição ao benzeno, encontra-se na execução de sua determinação analítica uma vez que, na seleção de um indicador biológico a ser utilizado é essencial a existência de um procedimento analítico com sensibilidade e simplicidade passível de ser utilizado. No caso do SPMA-u, os resultados mais confiáveis são obtidos por cromatografia gasosa acoplada a detector de espectrometria de massas (CG/MS) precedida, geralmente, por uma etapa de derivação analítica.

Esse biomarcador não é adotado pela legislação brasileira e, portanto, não são estabelecidos o valor de referência e o IBMP para o SPMA. Desde 1996, entretanto, a ACGIH vem indicando o SPMA-u como um biomarcador adequado para a monitorização biológica da exposição ao benzeno. O valor BEI (*Biological Exposure Index*) desse biomarcador, em 2006, foi estabelecido pela ACGIH como sendo de 25 $\mu\text{g/g}$ de creatinina.

3.2. Tolueno

Líquido incolor, volátil (pressão de vapor a 25°C = 28 mmHg), com ponto de ebulição igual a 110,6°C e significativa lipossolubilidade. O composto puro apresenta traços de benzeno como impureza (< 0,01%) e o comercial, utilizado em muitos processos industriais, pode conter até 25% de benzeno. As principais fontes de exposição ocupacional ao tolueno decorrem do seu uso como solvente para óleos, borracha natural e sintética, resinas, carvão, piche, betume e acetilcelulose. É utilizado, também, como diluente para tintas (como as empregadas em fotografias) e vernizes. Na indústria química, o tolueno é matéria prima para a síntese orgânica do cloreto de benzoato, sacarina, cloramina T, trinitrotolueno, tolueno diisocianato, entre outros.

3.2.1. Toxicocinética. A absorção ocorre principalmente pela via pulmonar, sendo que cerca de 40% do tolueno inalado são absorvidos pelos pulmões. O coeficiente de distribuição sangue/ar está em torno de 11,2 a 15,6 indicando solubilidade não muito grande no sangue. O solvente é rapidamente absorvido nos primeiros 10-15 minutos de exposição, observando-se acelerada elevação em sua concentração sanguínea. Em seguida, a absorção torna-se mais lenta até atingir o equilíbrio em torno de 25 min de exposição. Neste momento, a absorção do tolueno corresponde à cerca de 40 a 60% da quantidade inalada e permanece praticamente constante ao longo do resto da exposição. A proporção de solvente absorvido aumenta, significativamente, quando os trabalhadores estão exercendo atividades que exigem esforço físico. Estudos feitos em voluntários demonstram que o tolueno líquido, mas não os seus vapores, pode ser absorvido pela pele íntegra. Esta absorção é pequena, em função da volatilidade do tolueno, mas é bastante rápida, devido a lipossolubilidade do mesmo.

A distribuição do tolueno no organismo é bastante rápida. A saída do tolueno da corrente sanguínea ocorre em três fases. A fase inicial ou fase α , corresponde à saída do solvente para os tecidos ricamente vascularizados e apresenta uma $t_{1/2}$ igual a 3 minutos.

A segunda fase, denominada rápida ou fase β , corresponde à passagem do solvente para os tecidos moles (p.ex., músculos) e possui $t_{1/2}$ de 40 minutos. A última fase, chamada fase lenta ou γ , corresponde à distribuição do tolueno para o tecido adiposo e medula óssea ($t_{1/2}$ de 738 minutos).

Na Tabela 3 estão expressos os coeficientes de distribuição do tolueno entre alguns tecidos/órgãos e o sangue.

Tabela 3. Coeficientes de distribuição tecido/sangue do tolueno no organismo humano.

Tecido/órgão	Coefficiente distribuição
Pulmão	1,9
Cérebro	3,1
Tecido adiposo	113,2
Medula óssea	35,4

Do tolueno absorvido, aproximadamente 80% sofrem biotransformação nos microsossomas hepáticos. A principal via de biotransformação é a oxidação do grupamento metila. O primeiro passo corresponde à formação do álcool benzílico, mediado pelo citocromo P-450. Segue-se oxidação a benzaldeído, pela ação da álcool desidrogenase e finalmente a formação do ácido benzóico, etapa catalisada pela enzima aldeído desidrogenase. Este ácido se conjuga, principalmente com a glicina, formando o ácido hipúrico e em menor proporção com o ácido glicurônico, produzindo benzoilglicuronídeos. Uma via secundária da biotransformação do tolueno é a hidroxilação em seu anel aromático. Estudos realizados no final da década de 1990 relataram que o tolueno é oxidado a compostos epóxidos intermediários (2,3-tolueno epóxido e 3,4-tolueno epóxido) e estes, por sua vez, originam o *orto*-, *meta*- e *para*-cresol, que são, do ponto de vista quantitativo, menos importantes do que o ácido hipúrico (menos de 1% da quantidade de tolueno absorvido sofrerá biotransformação através desta via). A etapa de conjugação dos metabólitos do tolueno com a glutatona tem sido bastante estudada nos últimos anos. A formação do ácido S-benzilmercaptúrico, resultante da conjugação do álcool benzílico com a glutatona e a do ácido S-p-toluilmercaptúrico, proveniente da conjugação do 3,4-tolueno epóxido com a glutatona, embora excretados na urina em pequena proporção, representam potenciais biomarcadores a serem utilizados na monitorização biológica da exposição ocupacional ao tolueno.

A excreção do tolueno e seus metabólitos do organismo é rápida. Cerca de 18 a 20 horas após a exposição todo composto absorvido já foi quase totalmente eliminado do organismo. Aproximadamente 7 a 14%

do tolueno absorvido são eliminados inalterados pelo ar expirado, enquanto a proporção de ácido hipúrico excretado pela urina é grande, mas bastante variável (de 31 a 80%). Os metabólitos fenólicos e os mercaptúricos são excretados pela urina em pequenas proporções. Cerca de 1% de p-cresol, 0,1% de *orto*-cresol e não mais do que 2% dos ácidos S-benzilmercaptúrico e S-p-toluilmercaptúrico são encontrados na urina de indivíduos expostos ao solvente.

Na Figura 2 estão esquematizadas as principais vias de biotransformação do tolueno.

A toxicocinética do tolueno é bastante influenciada por alguns fatores tais como a frequência cardíaca, o volume de gordura corpórea, a alimentação, ciclo circadiano e a interação com outros xenobióticos.

Estudos realizados em humanos demonstram que o etanol inibe a biotransformação do tolueno e aumenta o tempo de eliminação do solvente do organismo. Isto irá implicar em maior concentração sanguínea do tolueno e aumento de sua toxicidade.

A administração de fenobarbital, mostrou-se capaz de inibir a biotransformação do solvente, em estudos experimentais. Foi observada menor concentração sanguínea de tolueno e também, maior formação do ácido benzóico, mas não foram detectadas alterações significativas nos níveis urinários de ácido hipúrico e benzoilglicuronídeo. Estes dados podem indicar que o fenobarbital não exerce influência importante sobre a fase sintética da biotransformação deste solvente.

A interação com outros solventes, tais como n-hexano, benzeno, xileno, metiletilcetona, álcool isopropílico e metanol, pode resultar em alterações significativas na toxicocinética do tolueno. Por exemplo, a exposição crônica e conjunta ao benzeno e tolueno mostrou existir uma inibição mútua entre os solventes, na etapa de biotransformação, resultando na diminuição da excreção de seus metabólitos fenol e ácido hipúrico, respectivamente. Em elevadas concentrações, a metiletilcetona e o álcool isopropílico podem interferir com o metabolismo do tolueno, especialmente se este hidrocarboneto aromático estiver, também, em altas concentrações. Estudos realizados em animais de laboratórios têm demonstrado que a exposição conjunta a elevadas concentrações de tolueno e metanol pode resultar em uma menor concentração de tolueno no sangue e na diminuição da meia vida biológica do hidrocarboneto no sangue. O uso de medicamentos tem sido relatado como interferentes na biotransformação do tolueno. Assim, o paracetamol e o ácido acetilsalicílico (AAS) podem inibir a biotransformação do tolueno por competirem pelo sistema citocromo P-450. Segundo alguns autores, inclusive, a exposição conjunta com o AAS poderia resultar em um aumento da possível ação embriotóxica do solvente.

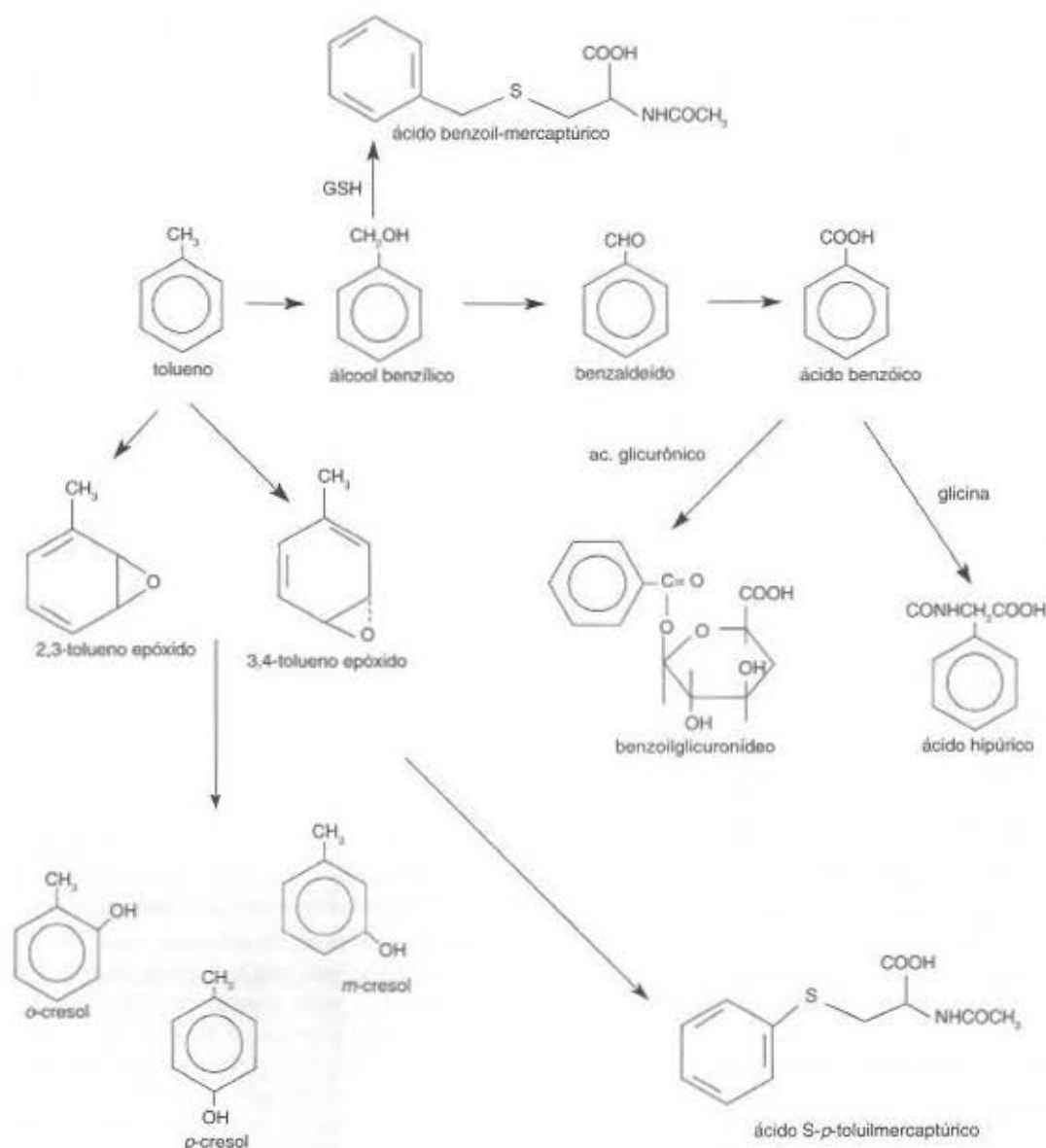


Figura 2. Principais vias de biotransformação do tolueno no organismo. (Fonte: Adaptado de IMBRIANI *et al.*, 1999).

É importante ressaltar que as enzimas que participam da biotransformação do tolueno apresentam menor atividade durante o período escuro do ciclo, ou seja durante a noite, o que pode implicar em maior risco tóxico para as pessoas que se expõem ao solvente durante este período.

3.2.2. Toxicodinâmica. A principal ação tóxica do tolueno ocorre no sistema nervoso central. Suas propriedades narcóticas e neurotóxicas representam o principal risco à saúde dos trabalhadores expostos. No SNC o tolueno apresenta um efeito bifási-

co, observado em humanos e animais que, em baixa concentração produz uma estimulação, com euforia e excitação e em alta concentração leva à depressão, com desorientação, tremores, alucinações, ataxia, convulsão e coma.

O mecanismo de ação neurotóxica do tolueno é matéria ainda pouco conhecida, em parte devido aos poucos estudos e às lacunas apresentadas nos modelos experimentais.

A exposição ao tolueno foi associada ao aumento significativo da concentração dos neurotransmissores norepinefrina, dopamina, indolamina, serotonina

e de seus metabólitos em várias regiões do cérebro de animais. A ação depressora desse solvente, decorrente de uma exposição aguda, parece estar relacionada à interação física ou química com membranas ou neurotransmissores. A diminuição da função cognitiva potencialmente irreversível pode estar associada à alteração estrutural do tecido neural.

O cerebelo é a área do cérebro mais afetada pelo tolueno. O solvente pode produzir danos neurológicos reversíveis ou irreversíveis, incluindo degeneração cerebelar e cortical, além de surdez, neuropatia periférica e atrofia ótica com evidência de disfunção do hipotálamo. O dano cerebelar é usualmente associado à exposição ao tolueno e, em casos mais severos, evidências radiológicas revelam atrofia cerebelar irreversível.

Estudos relacionando os efeitos nocivos do tolueno no SNC em trabalhadores expostos a baixas concentrações do solvente (49 a 130 ppm) mostraram que o resultado dos testes aplicados aos indivíduos expostos estava alterado: a agilidade manual, a memória verbal e a habilidade visual foram afetadas. Estas alterações não se manifestam clinicamente e tampouco se correlacionam com a duração da exposição. A questão ainda não esclarecida é se esses prejuízos são reversíveis ou se são precursores de danos mais severos.

Vários estudos encontrados na literatura referem-se especialmente à possível ação genotóxica do tolueno. Assim como a *Environmental Protection Agency* (EPA), a IARC também não classifica esse solvente como carcinogênico para humanos. Alguns autores não consideram o tolueno como um agente mutagênico uma vez que não foi encontrada relação entre a incidência de aberrações cromossômicas e a exposição ao tolueno, em estudos realizados com animais de laboratórios. Entretanto estudos com trabalhadores expostos apresentaram uma incidência significativa de alterações cromossômicas principalmente nos linfócitos, quando comparados com um grupo controle. Esses estudos referem-se à exposição crônica e a níveis não muito baixos de tolueno no ar. Embora ainda não tenha sido confirmada a interferência do solvente com a função reprodutiva humana, sabe-se que o tolueno é capaz de atravessar a placenta e, também, de ser excretado pelo leite materno. Tem sido relatada a ação fetotóxica deste solvente que, por mecanismo ainda desconhecido, pode provocar diminuição no crescimento e desenvolvimento fetal.

Em exposições crônicas, o tolueno apresenta hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. A primeira ação tóxica pode resultar em hepatomegalia e a segunda no desenvolvimento de lesões nos glomérulos e túbulos renais, esta última caracterizada por proteinúria.

Este solvente possui significativa ação irritante sobre a pele, removendo os lipídeos naturais das camadas, podendo produzir dermatites irritativas de contato. Pode ainda, em exposições graves, atuar sobre o sistema auditivo diminuindo a audição e até mesmo causando surdez.

3.2.3. Sintomatologia e tratamento da intoxicação. Em situações de exposição aguda, os efeitos decorrentes da ação tóxica do tolueno no SNC são inicialmente semelhantes aos desenvolvidos pelo etanol e incluem euforia, dor de cabeça, pressão forte no peito, fraqueza, fadiga e náusea. Sintomas de exposição mais severa incluem distúrbio da visão, tremores, confusão mental, andar cambaleante, paralisias e convulsões. Os sintomas da intoxicação aguda pelo tolueno são reversíveis ao final da exposição, mas tornam-se muito mais severos e persistentes com o aumento da concentração e/ou duração da exposição. Em casos mais graves, a morte pode ser devida a arritmias cardíacas, depressão do SNC, asfixia, insuficiência renal e hepática.

A narcose é considerada um efeito agudo do tolueno em exposições a altas concentrações. No entanto, episódios envolvendo indivíduos que ficaram inconscientes pelo efeito do tolueno são geralmente associados a altos níveis de tolueno durante operações de manutenção em áreas confinadas e pouco ventiladas.

Alterações possivelmente irreversíveis no SNC, como demência, encefalopatia crônica (refletindo distúrbios intelectual e emocional) e alteração das funções neurovegetativas, são mencionadas como resultado de exposição a longo prazo e a alta concentração de tolueno. Embora existam evidências sugerindo que esses efeitos possam também resultar da exposição ocupacional, existem controvérsias em relação à extensão e à severidade dessas debilidades neurológicas.

Muitos sintomas neurológicos relacionados à exposição ao tolueno e aos solventes em geral são, muitas vezes, inespecíficos, uma vez que esses sintomas apresentam uma prevalência na população geral e podem ser causados por diversos fatores. Investigando-se as alterações neurocomportamentais em trabalhadores expostos ao tolueno, comparados com um grupo controle de não expostos, observou-se que as distribuições dos casos diferenciaram-se significativamente entre os dois grupos. Houve uma maior prevalência de encefalopatia leve e síndrome orgânica cerebral nos trabalhadores que estavam expostos a uma concentração entre 50 e 80 ppm de tolueno. No entanto, registros anteriores de medição ambiental mostravam concentrações de tolueno muito maior (de até 1000 ppm) do que a concentração encontrada no período que foi realizado o estudo.

Os sintomas tóxicos decorrentes da ação do tolueno no SNC são dependentes das concentrações de exposição e podem ser resumidas na Tabela 4.

Tabela 4. Sinais e sintomas da exposição ambiental ao tolueno.

Concentração ambiental (ppm)	Sinais e sintomas
0-50	nenhum efeito, podem aparecer leve dor de cabeça e fraqueza.
50-100	cefaléia, irritação dos olhos, visão obscura, fraqueza muscular, fadiga, sonolência, alteração de testes psicométricos.
200	insônia, incoordenação motora, parestesias, náuseas, confusão mental, anorexia.
300 a 500	redução na velocidade de percepção e atraso no tempo de reação.
600	desorientação, tonturas, perda do autocontrole.
700 a 800	morte.

Fonte: AMORIM & ALVAREZ LEITE, 1999.

A intoxicação crônica com tolueno pode produzir ainda, anorexia, astenia, hematuria, albuminúria e uremia.

O tratamento da intoxicação é sintomático. No caso de ingestão, promover lavagem gástrica sem provocar vômito. Em contato com a pele, lavar o local com água em abundância por no mínimo 15 minutos, sem utilizar sabão, evitando assim aumentar a irritação local.

3.2.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. Limite de Tolerância (LT) = 78 ppm (290 mg/m³), grau de insalubridade médio (Anexo 11, NR15, MT/Br). A AGCIIH propôs em 2006, um *TLV-TWA* de 50 ppm, destacando a possibilidade de ocorrer absorção pela pele também.

São propostos vários indicadores biológicos para a avaliação da exposição ocupacional ao tolueno, como: tolueno no sangue, tolueno no ar expirado, tolueno na urina, *orto*-cresol urinário e ácido hipúrico urinário. Estudos recentes têm sido desenvolvidos objetivando validar outros biomarcadores de exposição ao tolueno mais específicos ou mais expressivos, quantitativamente, do que os mencionados acima. A validação dos metabólitos ácido *S*-benzilmercaptúrico e ácido *S*-*p*-toluilmercaptúrico, em amostras de urina, são dois exemplos dessa busca, nos últimos anos.

Não existem ainda estabelecidos indicadores biológicos que se correlacionem com a ação do solvente no sítio de ação ou seja biomarcadores de efeito. Tem sido demonstrado que alguns testes de função hepática, tais como a concentração urinária de ácidos biliares e do β -hidroxicortisol, podem se correlacionar com a ação hepatotóxica crônica de misturas de alguns solventes, entre eles o tolueno. Estudos continuam sendo feitos, objetivando avaliar a utilidade destas determinações na monitorização biológica de efeito do solvente.

O ácido hipúrico urinário (AH-u) apesar de todas as suas limitações é, ainda, o indicador biológico de dose interna mais utilizado no Brasil. Sua concentração na urina coletada ao final da jornada de trabalho, correlaciona-se com a exposição média no dia, quando avaliada em termos coletivos, ou seja, em grupos de trabalhadores. O ácido hipúrico é um metabólito normal do organismo humano, podendo-se originar de dietas ricas e m alimentos que contenham ácido benzóico e/ou seus precursores. Dentre estes alimentos destacam-se as frutas (como ameixas secas, uvas passas e pêssegos) e grãos verde de café que apresentam substâncias precursoras do ácido benzóico e os alimentos e bebidas conservadas com benzoatos (sucos de frutas, alguns tipos de pães e derivados, *ketchup*, mostarda e refrigerantes) que irão aumentar significativamente a formação e excreção do ácido hipúrico. Os refrigerantes, por exemplo, podem produzir uma concentração de ácido hipúrico igual àquela excretada após exposição ocupacional a 200 mg/m³ de tolueno. Outro fator a ser considerado é o uso de medicamentos. Isocarboxazida (antidepressivo, inibidor da monoaminoxidase), dietilpropiona, medicamentos que contenham femprobamato (alguns miorelaxantes e ansiolíticos), assim como a cocaína poderão aumentar a excreção fisiológica do ácido hipúrico pela urina. Além disso, o AH-u só se distingue significativamente do valor basal individual, em exposições iguais ou superiores a 30 ppm de tolueno no ar. Assim, devido ao elevado e variável valor de referência do ácido hipúrico urinário, este indicador perde sua validade em termos da monitorização de exposições individuais leves. Também deve-se considerar a capacidade do etanol e da exposição concomitante ao benzeno em inibir a biotransformação do tolueno, alterando assim a excreção urinária deste e de outros metabólitos urinários do solvente.

A coleta da urina deverá ser feita ao final da jornada de trabalho e enviada em vidro âmbar ou frasco de polietileno, ao laboratório. Esse envio deverá ser feito no máximo 2 dias após a coleta, quando a amostra for armazenada a 4 °C. Se mantida a 20 °C

negativos a urina poderá ser enviada ao laboratório até 6 dias após a coleta. O transporte das amostras deverá ser feito em caixas térmicas com gelo reciclável, de modo a manter-se a mesma temperatura do armazenamento.

Como a maior parte do metabólito é excretada nas 4 horas seguintes ao final da jornada de trabalho, pode-se recomendar, quando possível, a coleta da urina durante este período pós-exposição. Devido à influência da dieta sobre o valor do ácido hipúrico urinário, recomenda-se que os trabalhadores evitem ingerir alimentos ou medicamentos interferentes, no mínimo um dia antes da coleta da amostra. A ACGIH, em 2006, adota um BEI de 1,6 g/g de creatinina em amostra coletada ao final da jornada de trabalho.

Valor de referência: até 1,5 g/g de creatinina (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

IBMP: 2,5 g/g de creatinina (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

O *orto*-cresol urinário: esse metabólito do tolueno não está presente, de maneira significativa, na urina de pessoas não fumantes e não expostas ao solvente, ou seja, o valor basal nesses indivíduos não é elevado ($\leq 0,3$ mg/L). Essa é uma vantagem do uso do *o*-cresol em relação ao do AH-u.

As principais desvantagens desse biomarcador são a influência do cigarro na concentração excretada pela urina (o *orto*-cresol pode estar até três vezes mais concentrado em urina de fumantes, provavelmente devido à concentração desse metabólito no próprio cigarro) e a pequena fração do tolueno biotransformada em *o*-cresol (existe a possibilidade de não detecção deste metabólito em exposições leves ao solvente). Além disso, o fato desse cresol não ser um metabólito quantitativamente significativo na biotransformação do tolueno, exige que a técnica e o método analítico utilizados apresentem elevada sensibilidade. Com o advento de equipamentos mais sensíveis, este composto vem sendo estudado como substituto do ácido hipúrico na monitorização biológica da exposição ao tolueno.

O *orto*-cresol urinário apresenta boa correlação com o ácido hipúrico na urina, mas estudos têm relatado uma pequena correlação com o solvente no ar, até mesmo menor do que aquela estabelecida para o AH-u. A coleta de urina deve ser feita ao final da jornada de trabalho, mantendo-a armazenada em temperatura não superior a 4°C. Enviar a amostra para o laboratório, no máximo 3 dias após a coleta, em caixas térmicas com gelo reciclável, de modo a não ultrapassar a temperatura de armazenamento. O BEI estabelecido pela ACGIH, em 2006 para o *orto*-cresol foi igual a 0,5 mg/L em amostra coletada ao final

da jornada de trabalho. Como a legislação brasileira não adota esse biomarcador para a monitorização biológica do tolueno, não está estabelecido o valor de referência de normalidade (VR) nem o IBMP.

Tolueno no ar expirado (TOL-A): o uso desse eventual biomarcador é bastante discutido nos últimos anos. Segundo alguns autores, o TOL-A tem revelado boa correlação com a intensidade de exposição ocupacional, mas deve ser considerada a influência do etanol sobre a biotransformação do tolueno. Além disto, trabalhadores que se expõem ao tolueno por via cutânea, por exemplo, aqueles que limpam as mãos com o solvente, apresentam uma concentração de tolueno no ar expirado variando entre 0,5 a 10 mg/m³. Até final dos anos 1990, a ACGIH propunha a coleta da amostra de ar durante a jornada de trabalho e adotava como BEI o valor de 20 ppm. Em 1999, entretanto, a ACGIH suspendeu a indicação do tolueno no ar expirado como biomarcador de exposição, objetivando cuidadosa reavaliação do uso deste indicador.

O tolueno no sangue (TOL-sg): várias vantagens podem ser citadas para o uso desse biomarcador como, por exemplo, a especificidade, a não interferência do hábito de fumar e a correlação com baixas concentrações do solvente no ar (1 ppm). Uma desvantagem do uso desse biomarcador poderia ser a rápida saída do tolueno da corrente circulatória, o que dificultaria a tomada de amostras biológicas. De fato, vários dados revelam que o tolueno determinado no sangue, coletado ao final da jornada de trabalho, tem pequena correlação com a exposição ocupacional ao solvente em função, basicamente, das pequenas $t_{1/2}$ α e β de distribuição do tolueno.

Estudos têm mostrado que o TOL-sg, determinado em amostras coletadas ao longo da jornada diária de trabalho, apresenta boa correlação com a concentração do solvente no ambiente ocupacional. Essa amostragem, entretanto, é inviável, do ponto de vista prático, frente às medidas de cuidado e higiene exigidas para uma coleta de sangue e a interferência que essa coleta poderia trazer ao bom desenvolvimento do processo ocupacional.

Considerando a redistribuição do solvente dos tecidos ricos em lipídeos para o sangue e a existência da $t_{1/2}$ γ de distribuição, tem sido proposta a determinação do TOL-sg em amostra coletada ao final de um intervalo de tempo de exposição como, por exemplo, no último dia da jornada semanal de trabalho. Nessas condições vários autores indicam o TOL-sg como sendo o biomarcador mais adequado para exposições a baixa concentração do solvente no ar ocupacional. A legislação brasileira não menciona esse biomarcador em sua NR-7, mas a ACGIH o

adota como um dos três biomarcadores de exposição proposto para o tolueno. O valor BEI indicado pela ACGIH em 2006 foi de 0,05 mg/L, em amostra colhida antes da última jornada da semana.

O tolueno na urina (TOL-u): vem sendo indicado nos últimos tempos como um dos biomarcadores mais adequado para a monitorização biológica de exposição ao solvente. O composto inalterado excretado na urina, reflete uma exposição recente, é seletivo e apresenta uma boa correlação com a concentração do solvente no ar ambiental, mesmo quando esta última está abaixo do limite de tolerância estabelecido (R de 0,732 a 0,843). Este dado é importante, uma vez que os dois metabólitos urinários propostos como biomarcador (ácido hipúrico e *orto*-cresol) têm correlação inferior ($R \leq 0,57$). Outra vantagem do uso do TOL-u como biomarcador é o fato de não ser necessária a correção dos resultados obtidos pela concentração de creatinina ou densidade da amostra. A dificuldade encontrada durante a aplicação deste biomarcador na monitorização da exposição ao solvente, é a pequena quantidade de composto encontrado na urina dos indivíduos expostos, exigindo o uso de métodos analíticos de elevada sensibilidade, além de sua elevada volatilidade, dificultando a coleta adequada, transporte e manuseio das amostras biológicas. A legislação brasileira e a ACGIH, em 2006, indicam o uso desse biomarcador na monitorização biológica da exposição ao solvente.

3.3. Xilenos

Os xilenos ou dimetilbenzenos (isômeros *orto*, *meta* e *para*) são líquidos incolores, de elevada lipossolubilidade, ponto de ebulição 139-144 °C (variando de acordo com o isômero), praticamente insolúveis em água e bastante solúveis em álcool, acetona, éter, clorofórmio, benzeno, entre outros. São utilizados em vários processos industriais, tais como na indústria química, de plásticos, fibras sintéticas, couro, tecidos e papéis. Tem utilidade como agente de limpeza e desengordurante. Este solvente é empregado como *thinner* para tintas e lacas. A proporção dos isômeros *orto*-, *meta*- e *para*-xileno na composição do solvente é de aproximadamente 10%, 70% e de 23%, respectivamente. Do ponto de vista ocupacional, o isômero de maior importância é o *para*-xileno que possui pressão de vapor igual a 8,9 mmHg (a 25 °C), ponto de ebulição de 138 °C e vapores mais densos do que o ar. Na Figura 3 podem ser recuperadas as fórmulas químicas dos três isômeros do solvente.



Figura 3. Estrutura química dos isômeros do xileno (Fonte: adaptado de WHO, 1997).

3.3.1. Toxicocinética. O xileno pode sofrer absorção através das vias cutânea e pulmonar, sendo esta a de maior importância sob o ponto de vista ocupacional. A absorção pulmonar é intensa, inicialmente, e leva a um rápido equilíbrio na concentração sanguínea. Essa absorção pode apresentar significativa variação individual em função das diferenças fisiológicas na ventilação pulmonar dos expostos.

A absorção pela pele íntegra é menos significativa do que a pulmonar. A velocidade de penetração deste composto pela pele íntegra varia de 3 a 4 µg/cm²/min, mas pode aumentar até cerca de 3 vezes se a pele estiver lesada. Em geral, cerca de 1 a 2% da quantidade total de solvente absorvida ocorreram pela via cutânea.

É distribuído rapidamente para os tecidos (a meia-vida plasmática do xileno está em torno de 4 horas), especialmente para aqueles que apresentam maiores teores de lipídeos (o coeficiente de distribuição tecido adiposo/sangue é cerca de 100). Apesar disso o solvente não se armazena no organismo e, após alguns dias, pode ser redistribuído para o sangue.

Da fração absorvida, mais de 90% serão biotransformados no organismo especialmente no fígado, através de oxidação dos grupamentos metilas ou oxidação aromática pelo Cit. P-450. A principal reação de biotransformação é a oxidação hepática dos grupamentos metila dos isômeros, originando os respectivos álcoois metil-benzila e, posteriormente, os ácidos *orto*-, *meta*- e *para*-tolúicos. Os ácidos *meta*- e *para*-tolúico conjugam-se com a glicina, originando, respectivamente, os ácidos *meta* e *para* metil-hipúrico, principais metabólitos urinários dos respectivos isômeros. A maior parte do ácido *orto*-tolúico é excretada pelos rins na forma inalterada ou conjugada com o ácido glicurônico e/ou sulfatos. A excreção urinária dos ácidos *meta* e *para*- metil-hipúricos representa 95% do total da concentração de xileno absorvida. Esta eliminação ocorre em duas fases distintas caracterizadas por diferentes $t_{1/2}$. A primeira fase da excreção ocorre nas primeiras 10 horas ($t_{1/2}$ de 2 a 5 horas) e a segunda

em torno de 2 dias ($t_{1/2}$ de 16 a 48 horas). Cerca de 70 a 80% do ácido metil-hipúrico formado no organismo são excretados em 24 horas.

A segunda via de biotransformação do xileno é a oxidação do anel aromático que produz metabólitos fenólicos, denominados xilenóides, que são excretados pela urina conjugados com sulfato e ácido glicurônico. Esta via de biotransformação é menos significativa; apenas 2% da quantidade de xileno absorvida pelo organismo são excretadas na urina sob a forma de xilenóides.

Na Figura 4 está esquematizada a biotransformação do para-xileno.

Estudos mostram que a interação entre xileno e outros solventes representam um fator importante na alteração da biotransformação do hidrocarboneto.

A ingestão de álcool, por exemplo, desenvolve ações variáveis no metabolismo do xileno, dependendo de alguns fatores como dose ingerida, tempo de consumo, concentração do solvente, entre outros. A ingestão de doses moderadas de álcool (0,8 g/kg),

antes do início da exposição, pode aumentar em cerca de 1,5 a 2% a dose interna do solvente e diminuir a excreção urinária de seu principal metabólito, o ácido metil-hipúrico, em até 50%. É provável que a ação etanólica sobre a biotransformação do xileno resulte da inibição direta de enzimas do sistema Cit. P-450 envolvidas no metabolismo do hidrocarboneto.

A exposição concomitante ao xileno e à metiletilcetona pode resultar em inibição de enzimas envolvidas no metabolismo do hidrocarboneto. Voluntários expostos aos dois solventes apresentaram níveis do hidrocarboneto aumentado no sangue, quando comparados com aqueles obtidos nos indivíduos expostos apenas ao xileno. Observou-se, também, uma menor excreção urinária do ácido metil-hipúrico. Da mesma maneira, a interação entre xileno e etilbenzeno pode resultar na inibição da oxidação aromática do xileno, levando a uma menor formação e excreção dos xilenóides.

Outros fatores como o uso de cigarros, esforço físico, doenças renais e hepáticas podem alterar, também, a fase toxicocinética do xileno.

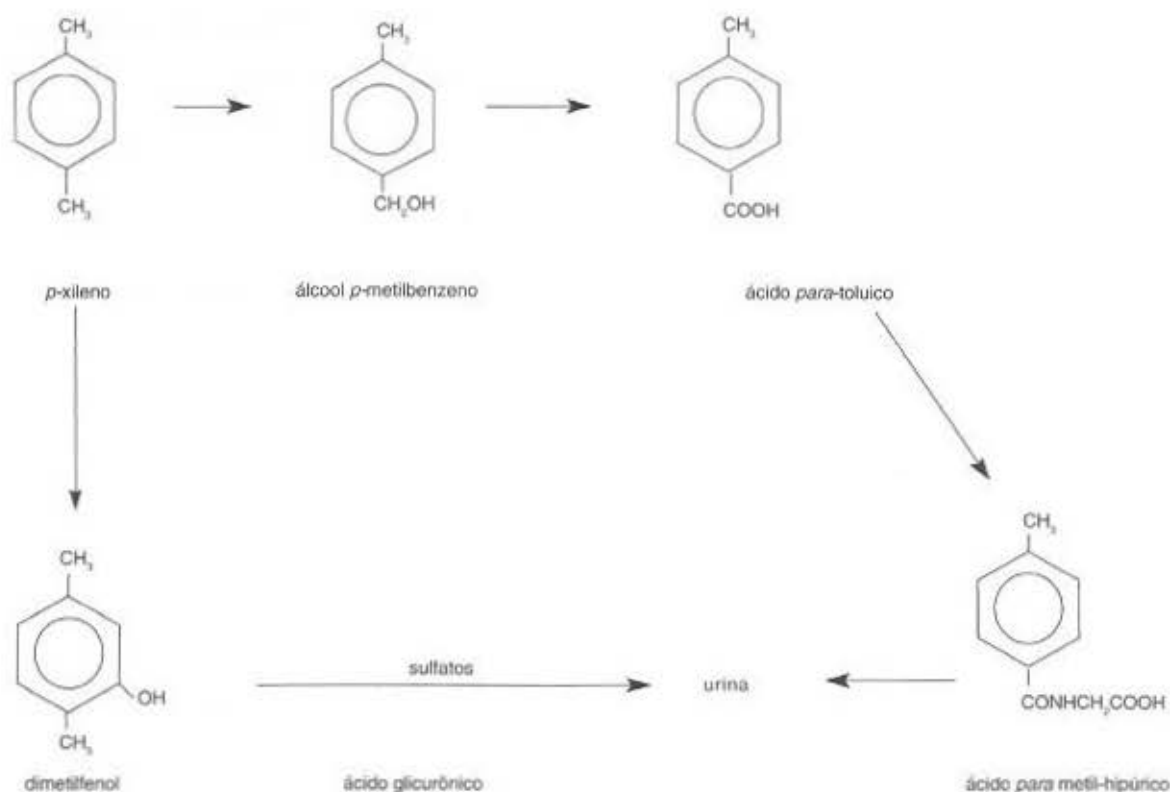


Figura 4. Principais vias de biotransformação do para-xileno no organismo humano (Fonte: ATSDR, 2005b).

3.3.2. Toxicodinâmica. Esse hidrocarboneto não é classificado como agente carcinogênico para o homem e, mesmo a carcinogenicidade em animais é bastante discutida e pouco aceita. As principais ações tóxicas dos xilenos são as ações irritante de pele e mucosa e depressora do SNC. A primeira ação pode ocorrer tanto na mucosa pulmonar, no caso de inalação, quanto na do trato gastrointestinal em ingestões acidentais. Irritações ocular e nasal são também observadas nos indivíduos expostos aos vapores do solvente.

A ação depressora do SNC pode ser observada tanto em exposições agudas quanto crônicas ao xileno. Alterações no rendimento psicofisiológico dos indivíduos expostos têm sido encontradas também, entre elas um aumento no tempo de reação individual e deficiência no equilíbrio corporal. O xileno puro não apresenta ação mielotóxica, mas o produto comercial (xilol) pode levar ao aparecimento de efeitos hematotóxicos em função da significativa concentração de benzeno existente como impureza no mesmo.

Existe muita controvérsia em relação a possível ação hepatotóxica desse solvente. O mais aceito é que essa ação só será desenvolvida em elevadas concentrações do solvente (em torno de 700 ppm) como em alguns casos de acidentes ocupacionais ou ambientais. Dados experimentais indicam, no entanto, que a interação com o álcool etílico pode resultar no aparecimento de hepatotoxicidade em exposições a concentrações de xileno que, usualmente, não provocariam essa ação tóxica.

O xileno pode transportar a placenta e atingir o sangue fetal. Estudos experimentais indicam que o solvente, quando em elevadas concentrações no sangue do feto pode ocasionar retardamento do desenvolvimento ósseo e perda de peso fetal.

Dados referentes a eventual ação tóxica do solvente sobre a reprodução humana não são conclusivos.

3.3.3. Sintomatologia e tratamento. Os principais sintomas observados na intoxicação crônica com os xilenos são cefaléia, fadiga, sonolência, vertigens, confusão mental, dispnéia, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico, conjuntivite e hemorragias nasais. Em casos graves, podem ocorrer dificuldade respiratória, coma e morte. O contato prolongado com a pele pode levar ao aparecimento de dermatites ocupacionais e eczemas.

O tratamento das intoxicações é sintomático. Quando ocorre contato cutâneo com o solvente, deve-se lavar o local contaminado com água e sabão, uma vez que, devido à elevada lipossolubilidade do xileno, a lavagem apenas com água em abundância é insuficiente para retirar todo o solvente da pele.

No caso de ingestão, promover lavagem gástrica. O vômito e o uso de laxantes oleosos não são, geralmente, recomendados.

3.3.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. A ACGIH, em 2006, indica um valor TLV-TWA de 100 ppm para o xileno (isômeros *para*, *meta* e *orto*) no ar. No Brasil, a legislação adota um LT = 78 ppm ou 340 mg/m³, classificando-o com grau de insalubridade médio (Anexo 11, NR-15, MT/Br).

São propostos como indicadores biológicos para a avaliação da exposição ocupacional ao xileno, a determinação do composto inalterado no sangue e ar expirado e do seu metabólito urinário, ácido metil-hipúrico. No Brasil, apenas essa última determinação é indicada para a monitorização biológica do solvente.

Ácido metil-hipúrico urinário: é o indicador proposto pela legislação brasileira. Este metabólito não representa um componente fisiológico da urina e se correlaciona bem, tanto com o nível de xileno no ar ocupacional, quanto com a quantidade total do solvente absorvida pelo indivíduo exposto. É importante lembrar a interferência da ingestão de álcool na excreção deste metabólito urinário. Recomenda-se a coleta da urina durante as últimas 4 horas da jornada de trabalho, posto ser a excreção do metabólito muito rápida. A amostra deve ser recolhida em vidro âmbar ou frascos de polietileno, armazenada em temperaturas de no máximo 4 °C, e enviadas ao laboratório até 6 dias após a coleta, em recipientes térmicos com gelo reciclável, de modo a manter a temperatura máxima exigida.

Valor de referência: Não detectado em urina de indivíduos não expostos ao xileno.

IBMP: 1,5 g/g de creatinina (Quadro 1, Anexo 1, NR-7, MT/Br).

3.4. Estireno

O estireno, também denominado feniletileno, é um líquido viscoso, incolor em temperatura ambiente, com odor levemente adocicado que aparece a partir de uma concentração superior a 0,32 ppm, moderada volatilidade (pressão de vapor a 25 °C de 6,54 mmHg), ponto de ebulição 145,2 °C e pequena solubilidade em água (0,029 g/100 g de água a 20 °C). É solúvel em álcool, éter, acetona e bissulfeto de carbono. É um composto de grande poder reativo, que se polimeriza e oxida facilmente. Os principais usos ocupacionais ocorrem durante a produção do próprio estireno, na fabricação de polímeros, copolímeros e resinas (p.ex., poliestireno, acrilonitrila-estireno), borracha sintética, produtos de fibra de vidro

e sínteses orgânicas. A reação de polimerização do estireno, lenta à temperatura ambiente, é acelerada por ação direta da luz e do calor (especialmente acima de 66 °C).

3.4.1. Toxicocinética. Pode ser absorvido pelas vias pulmonar e cutânea. Cerca de 89% do solvente inalado sofre absorção, sendo esta proporção influenciada, significativamente, pelo esforço físico desenvolvido durante a exposição. A quantidade de solvente absorvida pela pele íntegra representa 2% do total absorvido pela via pulmonar. A velocidade de absorção cutânea do solvente varia de 9 a 15 mg/m²/h. Uma vez absorvido, o estireno é distribuído pelo organismo, concentrando-se nos rins, fígado, cérebro, e pâncreas. Em exposições crônicas o estireno pode acumular-se no tecido adiposo. Esse solvente pode transpor também a barreira placentária.

A concentração sanguínea do solvente decai de maneira biexponencial ou seja o modelo cinético desse decaimento é do tipo bicompartimental. O sangue é proposto como sendo o primeiro compartimento ($t_{1/2}$ de, aproximadamente, 0,58 h) e os tecidos, entre eles o adiposo, o segundo compartimento ("compartimento lento", $t_{1/2}$ = 13 h).

O estireno é rapidamente biotransformado no fígado e, em menor proporção, em tecidos extra-hepáticos como os rins, intestino e pulmão. A biotransformação desse monômero é catalisada pelo sistema de monooxigenases presente na fração microsômica hepática. As duas isoenzimas mais envolvidas nessa biotransformação são a CYP2E1 e CYP2B6.

A principal via de biotransformação do estireno ocorre por mecanismo de ativação, correspondendo à oxidação do grupo vinil e formação do estireno 7,8-epóxido. Esse metabólito reativo pode se ligar covalentemente a macromoléculas celulares e, na espécie humana, poderia ser o principal responsável pela eventual ação genotóxica do solvente. O 7,8-estireno epóxido pode ser hidrolisado pela ação da epóxido hidrolase originando o estireno glicol (feniletilenoglicol), entre 15-20% do estireno absorvido poderão estar no sangue sob a forma de estireno glicol. Uma pequena fração do estireno epóxido pode, especialmente na espécie humana, se conjugar com a glutathione, produzindo ácido mercaptúrico (1-fenil ou 2-fenil-2-hidróxi-etilmercaptúrico).

Pela oxidação, o feniletilenoglicol dará origem ao Ácido Mandélico (AM) e esse ao Ácido Fenilglicoxílico (AFG); esses ácidos são os principais metabólitos urinários do estireno.

Uma pequena fração do feniletilenoglicol pode, ainda, ser oxidada a ácido benzóico que, conjugado com a glicina, formará o ácido hipúrico. Essa via de oxidação do ácido mandélico é, entretanto, mais significativa em animais de laboratório do que nos homens, da mesma maneira que a via secundária de biotransformação do estireno que origina o metabólito 2-feniletanol.

Uma outra via secundária de biotransformação do estireno consiste na oxidação do anel aromático do solvente, resultando no óxido 3,4 estireno que pode originar 4-vinilfenol. Estudos em animais relatam, também, a formação do óxido 1,2 estireno que originaria o 2-vinilfenol. Segundo alguns autores, esse óxido secundário do estireno poderia ter participação na ação tóxica do solvente no sistema respiratório.

O etanol tem a capacidade de inibir, significativamente, a biotransformação deste solvente. A Figura 5 apresenta as principais vias de biotransformação do estireno.

Cerca de 2 a 3% do estireno absorvido podem ser excretados inalterados pelo ar expirado e em torno de 12% como CO₂. Uma pequena fração do solvente aparece nas fezes (2-3%) mas, a maior parte do estireno absorvido (85-90%) será excretada pela urina. Aproximadamente 85% do composto absorvido são eliminados do organismo nas primeiras 24 horas após a exposição. Os principais metabólitos urinários, do ponto de vista quantitativo são os ácidos mandélico (57 a 85% do total biotransformado) e fenilglicoxílico (10 a 33%). O ácido mandélico é excretado na urina como uma mistura racêmica e, segundo os dados disponíveis, as proporções dos enantiômeros R e S são bastante variáveis.

A excreção urinária dos metabólitos do estireno, especialmente os ácidos mandélico e fenilglicoxílico, apresenta-se como bifásica. A primeira fase ocorre nas primeiras 6-7 horas após a exposição e a segunda 16 horas após o término da mesma. A taxa de excreção urinária desses ácidos não é alterada, significativamente, em função da quantidade de estireno inalado, mas suas concentrações sim. Acredita-se que características da exposição (p.ex., a realização de esforço físico) e o conteúdo lipídico no organismo do trabalhador possam explicar as variações individuais nas concentrações desses metabólitos urinários do solvente. Embora em menor quantidade, o feniletilenoglicol e o 2-feniletanol são encontrados também na urina de indivíduos expostos ao solvente.

abortos espontâneos nas mulheres expostas ocupacionalmente. Esses resultados não são considerados conclusivos, entretanto, devido à deficiência de dados nos estudos como, por exemplo, informações conclusivas sobre a exposição e a presença de fatores de confusão durante as pesquisas. Estudos em animais não reforçam essa eventual ação tóxica do estireno.

Da mesma maneira, vários estudos epidemiológicos têm sugerido a associação entre exposição ao solvente e aumento do risco de ocorrência de leucemia e desenvolvimento de linfomas. Essas evidências são também bastante contestadas em função da existência de exposições múltiplas e de informações inadequadas quanto aos níveis e duração das exposições mencionadas nos estudos. O estireno foi classificado pela IARC como "possivelmente carcinogênico para o homem" ou seja, como um xenobiótico pertencente ao grupo 2A.

É importante lembrar que o estireno 7,8-epóxido, metabólito formado na biotransformação do solvente, tem se mostrado carcinogênico em bioensaios que utilizaram exposição por via oral. Esse metabólito está classificado, também, no Grupo 2A da IARC.

Estudos demonstram a ação tóxica desse composto a nível óptico, como deficiência na capacidade de discriminação de cores, especialmente entre o vermelho e o verde, e o azul e o amarelo. Essa deficiência parece ter relação com a concentração do ácido mandélico urinário.

O estireno apresenta ação hepatotóxica caracterizada pela depleção de glutatona, alterações nas atividades enzimáticas e até desenvolvimento de necrose, em estudos experimentais. Essas alterações hepáticas são diminuídas quando se administram substâncias precursoras da glutatona reduzida (GSH) como, por exemplo, a metionina aos expostos. Ultimamente algumas pesquisas têm sido desenvolvidas no sentido de verificar a imunotoxicidade do estireno, uma vez que alterações no número de linfócitos e na resposta T-linfocítica são relatadas em indivíduos expostos ao monômero.

3.4.3. Sintomatologia e tratamento. O contato cutâneo agudo com o solvente resulta em eritema, dermatite e remoção lipídica da epiderme. A inalação de altas concentrações pode levar ao aparecimento de vertigens, astenia, hemorragias, irritação das mucosas oculares (vermelhidão, edema, dor no local) e respiratórias, podendo, inclusive, resultar no aparecimento de edema pulmonar. Na exposição crônica, observam-se cefaléia, tonturas, fadiga, irritabilidade, perda de memória, anorexia, astenia e sensação de embriaguez. Estes sintomas acentuam-se com o

aumento da concentração sanguínea do solvente. Em alguns casos são detectadas alterações hematológicas reversíveis, tais como ligeira anemia, leucopenia e linfocitose significativamente aumentada. Relatam-se também alterações gastrintestinais.

Não existe tratamento específico para as intoxicações causadas pelo estireno. As medidas a serem tomadas, no caso de exposição excessiva, são as de suporte ou as sintomáticas. Ocorrendo contato cutâneo com o solvente, deve-se lavar o local com água corrente em abundância por, no mínimo, 10 minutos. A lavagem imediata e abundante por 15 minutos é, também, a medida indicada nos casos em que ocorreram projeções do estireno nos olhos. No caso de ingestão de pequena quantidade do solvente, não se deve provocar o vômito. No caso de inalação, tratar os sintomas decorrentes da irritação respiratória.

3.4.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. $LT = 78$ ou 328 mg/m^3 , grau de insalubridade médio (Anexo 11, NR-15, MT/Br).

Esta concentração está acima dos limites adotados em vários países, como nos EUA onde o limite é de 10 ppm (ACGIH, 2006). Este valor foi diminuído nos últimos anos (era de 50 ppm), uma vez que trabalhadores expostos a concentrações tão baixas quanto 10 a 25 ppm, apresentavam diminuição da memória verbal e da capacidade de concentração, irritabilidade e diminuição da libido.

A determinação isolada ou conjunta dos ácidos mandélico e fenilgloxílico urinários e a concentração do estireno no sangue venoso ou no ar exalado têm sido propostos como biomarcadores na monitorização biológica da exposição ocupacional ao estireno. A ACGIH em 2006, por exemplo, indica a determinação conjunta de AM e AFG em urina colhida ao final da jornada de trabalho (índice biológico de exposição igual a 400 mg/g de creatinina) e a medida do estireno no sangue venoso ($IBE=0,2 \text{ mg/L}$).

A Legislação brasileira propõe como indicadores biológicos a determinação urinária isolada dos metabólitos, ácido mandélico ou ácido fenilgloxílico. As amostras de urina devem ser coletadas ao final da jornada de trabalho e armazenadas imediatamente em baixas temperaturas (no máximo 4°C).

Estudos atuais estão sendo dirigidos no sentido de se encontrar um indicador biológico de efeito adequado para o estireno. A determinação da atividade da monoaminoxidase tipo B (MAO-B) tem se mostrado adequada como biomarcador de efeito neurotóxico do solvente. A atividade desta enzima decresce com o aumento da concentração de estireno no sangue, entretanto são necessários estudos mais

aprofundados para se estabelecer a real correlação entre este indicador e a exposição ao estireno.

O ácido mandélico urinário sendo, quantitativamente, o principal metabólito do estireno e correlacionando-se melhor com os níveis de exposição ao solvente, tem sido o indicador biológico de escolha. Sua concentração na urina coletada ao final da jornada de trabalho, correlaciona-se com níveis de 25 ppm ou menos do solvente no ar. A estabilidade química do composto, em temperatura ambiente é pequena. A ingestão de bebidas alcoólicas tem papel fundamental na quantidade de metabólito excretado. A urina deve ser coletada ao final da jornada de trabalho, em frascos de vidro âmbar, e armazená-la, imediatamente, em refrigerador. Não deve ser realizada a coleta no primeiro dia da jornada de trabalho. O envio da amostra ao laboratório deverá ocorrer no máximo em 3 dias, sendo transportadas em caixas térmicas, mantendo-se a temperatura de, no máximo, 4 °C.

A NR-7 não indica valor de referência para este indicador. Trabalhos realizados nos EUA apontam para um valor de referência médio de 0,3 g/L (0,07 a 0,55 g/L).

IBMP: 0,8 g/g de creatinina (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

O ácido fenilgloxílico é excretado pela urina em concentrações significativamente menores. Sua excreção diminui mais lentamente do que a do ácido mandélico, por isto alguns autores recomendam a coleta da urina antes do início da jornada de trabalho seguinte. O composto é muito instável quimicamente, podendo ocorrer perdas se a amostra for deixada em temperatura ambiente, mesmo por pouco tempo. Sua correlação com a concentração do estireno no ar é menor do que a observada para o ácido mandélico e diminui mais em exposições leves. A ingestão alcoólica interfere significativamente na excreção deste metabólito. A coleta da urina deve ser efetuada no final da jornada de trabalho, armazenando-a imediatamente em freezer ou geladeira. O envio ao laboratório deverá ser feito na temperatura de armazenamento, em caixas térmica, no máximo até 3 dias após a coleta.

Valor de referência: A NR-7 não indica valor de referência para este indicador.

IBMP: 240 mg/g de creatinina (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

Relação ácido mandélico/ácido fenilgloxílico na urina. Esta relação varia com a concentração ambiental do solvente, sendo maior em concentrações mais elevadas do solvente. A meia-vida de eliminação do ácido fenilgloxílico, após o final da exposição, é maior do que a do ácido mandélico; isto

determina a diminuição progressiva da relação com o passar do tempo. A Legislação brasileira não cita este indicador biológico e, portanto, não estabelece IBMP ou valor de referência para o mesmo.

3.5. *n*-Hexano

O *n*-hexano é um hidrocarboneto alifático saturado produzido durante o craqueamento catalítico ou térmico, seguido de destilação fracionada do petróleo e empregado em vários processos industriais. É um líquido incolor, de odor característico em concentrações superiores a 130 ppm, muito volátil, inflamável, pouco solúvel na água (9,5 mg/L a 25 °C) e solúvel na maioria dos solventes orgânicos. Apresenta ponto de ebulição igual a 68,8 °C e ponto de fusão de -95 °C. Possui grande espectro de utilização ocupacional, sendo empregado na fabricação de calçados (como cola), na industrialização da borracha (fabricação de borrachas, pneus, plásticos), em processos de laminação de materiais plásticos (polietileno e polipropileno), em tintas e seus solventes, na extração de óleos vegetais (indústria de alimentos), fabricação de móveis, na produção farmacêutica, cosmética, têxtil, química e petroquímica. É utilizado, também, nas artes gráficas. O *n*-hexano é o representante mais tóxico dentre os solventes alifáticos da classe dos alcanos. O produto purificado contém de 95 a 99,5% de *n*-hexano juntamente com pequenas quantidades de outros isômeros do hexano e traços de benzeno, apresentando aproximadamente 0,0005% de material não volátil.

É importante ressaltar o problema social que este solvente representa atualmente no Brasil e em outros países. Adolescentes e crianças, os denominados *cheiradores de cola*, se expõem agudamente a este solvente utilizado como diluente de colas e vernizes, em busca dos efeitos moderadamente estimulantes provocados pelo *n*-hexano. Não são raros os casos de intoxicações agudas em decorrência deste uso social do solvente.

3.5.1. Toxicocinética. É rapidamente absorvido pelo organismo através das vias gastrointestinal e pulmonar, esta última a mais significativa do ponto de vista ocupacional. Cerca de 25% do total inalado são rapidamente absorvidos pelos pulmões, atingindo um pico de concentração sanguínea em torno de 60-120 minutos após o início da exposição. A partir daí estabelece-se o equilíbrio. Não se conhece, ainda, a real significância da absorção cutânea do *n*-hexano em casos de exposição crônica ao solvente, mas dados indicam a relativamente pequena (cerca de 0,83 µg/cm²/hora) absorção do solvente pela pele íntegra.

Após a absorção, o *n*-hexano é largamente distribuído para os tecidos. Esta distribuição ocorre em fases distintas, em função da saída rápida do solvente para os tecidos mais vascularizados, tecidos de eliminação (fígado e rins) e tecido adiposo. O modelo cinético para caracterizar a distribuição do *n*-hexano é ainda discutido. Alguns autores afirmam que esta distribuição apresenta-se dentro do modelo bicompartimental, outros do tricompartimental e existe ainda a possibilidade desta distribuição ocorrer segundo modelo cinético de mais de 3 compartimentos. No início da exposição, o *n*-hexano por ser muito lipossolúvel deixa rapidamente a corrente sanguínea (fase α com $t_{1/2}$ em torno de 36 minutos). À medida que o equilíbrio nos tecidos é alcançado, a saída do solvente da corrente sanguínea torna-se mais lenta (fase β , $t_{1/2}$ de 4 horas). O *n*-hexano tem afinidade por tecidos que apresentam elevado conteúdo lipídico (cérebro, rins, baço, fígado) e, no tecido adiposo a concentração alcançada, de acordo com estudos matemáticos, se aproxima bastante da capacidade máxima deste tecido em solubilizar o solvente. A Tabela 5 apresenta alguns dos coeficientes de distribuição tecido/sangue para o solvente.

O *n*-hexano atravessa facilmente a barreira placentária, o que determina no sangue fetal, concentrações semelhantes às encontradas no sangue materno.

Tabela 5. Coeficientes de distribuição tecido/sangue do *n*-hexano em estudos experimentais

Tecido/órgão	Coefficiente distribuição
Músculos	6,2
Cérebro	5,0
Tecido adiposo	130,0
Fígado	6,5

O *n*-hexano é rapidamente biotransformado por sistemas enzimáticos presentes no fígado (Cit. P-450 e álcool desidrogenase) produzindo, inicialmente, metabólitos hidroxilados inativos e em seguida cetocompostos responsáveis pela ação neurotóxica do solvente. No primeiro passo da biotransformação hepática, o *n*-hexano é oxidado a 1, 2, e 3-hexanol. O 2-hexanol, por sua vez, pode ser metabolizado dando origem a diol, hidroxiketonas, dicetonas e ácidos hexanóicos, posteriormente, oxidado a 2,5-hexanodiol. Ambas as etapas são mediadas pelo Cit. P-450. Os metabólitos 2,5-hexanodiol (2,5-HD) e 2-hexanona podem ser oxidado a 2-hidróxi-2-hexanona que, por sua vez formará a 2,5-hexanodiona e esta a 4,5-diidróxi-2-hexanona.

Estudos mostram que não há diferenças qualitativas entre a biotransformação do *n*-hexano em animais experimentais e no homem. A principal diferença existen-

te neste caso é quantitativa, especialmente em relação às quantidades de 2,5-HD e de 2-hexanol eliminados na urina. Na espécie humana, a quantidade de 2,5-HD excretada chega a ser 20 a 30 vezes maior que a do 2-hexanol, enquanto ratos e cobaias eliminam 2-hexanol cerca de três vezes mais do que o 2,5-HD.

Os metabólitos do *n*-hexano são excretados preferencialmente na urina, conjugados ou não com sulfatos e ácido glicurônico, sendo a velocidade de excreção variável. Em relação à 2,5-HD estima-se que a concentração do composto livre na urina de trabalhadores expostos ao *n*-hexano é de aproximadamente 8% do total da 2,5-HD excretada por esta via.

Alguns metabólitos intermediários podem ser incorporados a metabolismos essenciais, sendo excretado na forma de CO_2 . É o caso do 1-hexanol que, após sofrer oxidação formando o ácido hexanóico, é incorporado ao metabolismo dos ácidos graxos. No homem, os principais metabólitos urinários do solvente são: 2,5-hexanodiona 36%; 2,5-dimetilfurano 32%; valerolactona 30% e 2-hexanol 2%. Outro importante metabólito do *n*-hexano é a 4,5-diidróxi-2-hexanona. Sua excreção na urina de indivíduos expostos ao solvente é cerca de quatro vezes maior que a da 2,5-HD.

Apesar da 2,5-HD ser um dos principais produtos de biotransformação do solvente a quantidade encontrada na urina do homem não é muito grande; em média 1 a 2% do total de *n*-hexano absorvido.

A excreção de metabólitos monoxigenados (2-hexanona e *n*-hexanol) inicia-se durante a exposição e completa-se até 8 horas depois de cessada a mesma. Em contrapartida, a excreção de 2,5-hexanodiona e 4,5-diidróxi-2-hexanona inicia-se mais lentamente, somente sendo concluída 16 e 40 horas respectivamente após o término da exposição. Em exposições crônicas, a excreção urinária de 2,5 hexanodiona aumenta progressivamente. Cerca de 10 a 22% do *n*-hexano absorvido não sofrem biotransformação, sendo excretados pelo ar expirado. A excreção do solvente através dos pulmões ocorre em duas fases distintas, uma rápida e outra lenta, em decorrência da redistribuição do solvente dos tecidos para o sangue.

A 2,5-hexanodiona (2,5-HD), é o principal metabólito ativo do solvente no homem, sendo formado também durante a biotransformação de outros solventes alifáticos, tais como metiletilcetona (2-butanona) e metil-*n*-butilcetona (2-hexanona). Este fato provoca uma exacerbação dos efeitos neurotóxicos, quando ocorre exposição concomitante a mais de um solvente alifático. O tolueno inibe a biotransformação do *n*-hexano por mecanismo não competitivo, especialmente nas etapas de formação de metabólitos neurotóxicos, diminuindo, assim, a toxicidade do alceno.

Um esquema da biotransformação do *n*-hexano pode ser observado na Figura 6.

É a chamada degeneração retrógrada. O mecanismo pelo qual se desenvolve a neuropatia periférica não está totalmente esclarecido, mas a hipótese mais aceita é o acúmulo distal de neurofilamentos de cerca de 10 nm, em fibras nervosas centrais e periféricas de grande diâmetro. Histologicamente, são identificadas nestas fibras, dilatações axoniais extremamente grandes onde estão acumulados os neurofilamentos. Estas massas de neurofilamentos provocam desorganização ao nível dos nódulos de Ranvier, células de Schwann e células gliais, com alteração de organelas como as mitocôndrias, desmielinização segmentar e desenvolvimento de vacúolos. Estas alterações resultam na diminuição da velocidade de condução do transporte axônico e outros efeitos neurológicos. Os nervos mais longos e de maior diâmetro são os mais afetados, pois apresentam grande demanda energética e necessitam de um maior tempo para se regenerarem.

Acredita-se que o acúmulo distal de neurofilamentos seja provocado por múltiplo mecanismo de ação.

- Inibição de enzimas como a gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase resulta em menor produção energética nos axônios, levando à interrupção ou alteração no transporte axônico com alteração da estrutura protéica e insuficiente proteólise dos neurofilamentos axônicos nos nervos terminais.
- Formação de pirrol em proteínas do citoesqueleto axônico, devido a reação dos metabólitos tóxicos com grupamentos aminos destas proteínas.
- Neutralização de carga positiva de proteínas dos neurofilamentos, seguida de ligação dos metabólitos neurotóxicos com grupamento lisil protéico.

Outras explicações para o desenvolvimento da polineurite seriam a alteração dos vasos nutritivos dos nervos, alterações no metabolismo lipídico, mecanismos imunoalérgicos e fatores genéticos.

A 2,5-HD possui, também, ação tóxica sobre os testículos podendo alterar a tubulina testicular e as células Sertoli dos microtúbulos.

O *n*-hexano, em elevadas concentrações, pode produzir leve ação tóxica nos sistemas hematopoiético e hepático. Os efeitos hematotóxicos (anemia e trombocitopenia) desaparecem quando cessa a exposição. No fígado tem sido relatado necrose de hepatócitos e aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica. Embora não existam dados epidemiológicos que relacionem a neuropatia causada pelo *n*-hexano com a doença de Parkinson, estudos recentes têm

feito esta associação. Efeitos adversos foram observados no sistema imunológico de animais e humanos expostos ao *n*-hexano, provavelmente produzidos pela 2,5-HD.

3.5.3. Sintomatologia. Intoxicações agudas.

Após ingestão accidental aparecem náuseas, irritação gastrointestinal e efeitos característicos da depressão do sistema nervoso central. A inalação dos vapores do solvente produzirá tonturas, euforia e parestesias das extremidades. Em concentrações elevadas, o *n*-hexano desenvolve vertigem e marcada anestesia.

Intoxicações crônicas. O quadro de neuropatia periférica desenvolvido pelo *n*-hexano instala-se de maneira lenta e progressiva. É caracterizado por alterações sensoriais simétricas nas mãos e pés, evoluindo para parestesia muscular distal e perda de reflexos tendinosos profundos. Os primeiros sintomas aparecem meses ou anos após o início da exposição, correspondendo, geralmente, às alterações sensoriais, com aparecimento de câimbras e dormência nos dedos das mãos (distribuição "em luvas") e dos pés ("em meias"). Continuando a exposição, ocorre perda sensorial tátil, dolorosa e térmica, envolvendo novamente, os pés e as mãos, podendo ser acompanhada pela abolição do reflexo aquileno. A fraqueza muscular observada nos músculos intrínsecos das mãos e extensores longos ou flexores dos dedos, pode alcançar braços, antebraços e coxas, evoluindo para paralisia. Casos mais graves de intoxicação podem levar às alterações visuais e perda de memória, devido a degeneração de estruturas do hipotálamo, anorexia e perda de peso. Em exposições excessivas, como no caso dos *cheiradores de colas* a neuropatia é subaguda podendo resultar em tetraplegia que se instala cerca de 2 meses após o início dos sintomas. Têm sido descritas alterações visuais na distinção de cores secundárias e, mais raramente, alterações visuais com estreitamento do campo de visão, atrofia óptica e neurite óptica.

A neuropatia periférica provocada pelo *n*-hexano, mesmo após o término da exposição, continua em progressão geralmente por mais 1 a 4 meses. A recuperação é lenta e dependente da extensão da lesão, os sintomas demoram meses a anos para desaparecerem. Uma alteração sensorial-motora leve ou moderada pode ser recuperada em 1 a 2 anos e mesmo lesões mais graves como a tetraparalisia pode ser recuperada cerca de 4 anos após o final da exposição. No entanto, outras alterações como um menor desenvolvimento motor, câimbras musculares e percepção visual anormal de cores podem permanecer como seqüelas irreversíveis.

3.5.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. A Legislação brasileira não cita o *n*-hexano no Anexo 11 da Norma Regulamentadora nº 15. A ACGIH adota um TLV-TWA de 50 ppm (ACGIH, 2006).

A monitorização biológica da exposição ao *n*-hexano é, geralmente, realizada por determinação urinária do 2,5 hexanodiona ou do 2-hexanol (amostra coletada ao final da jornada de trabalho), *n*-hexano no ar expirado (coleta da amostra durante a exposição) e *n*-hexano no sangue (amostragem colhida ao final da jornada de trabalho). Desses indicadores, o mais utilizado é a determinação da 2,5 hexanodiona urinária, exceto quando ocorre exposição múltipla ao *n*-hexano e metil-*n*-butilcetona, posto ser este metabólito formado durante a biotransformação dos dois solventes. A 2,5 HD é o indicador biológico adotado pela legislação brasileira para a monitorização do solvente.

A 2,5 hexanodiona é, do ponto de vista toxicológico, o mais importante metabólito urinário do *n*-hexano. Sua excreção atinge um pico 16 a 24 horas após exposição única e a determinação na urina coletada ao final da jornada apresenta correlação com a exposição ao *n*-hexano. A correlação *n*-hexano no ar/2,5-HD na urina é bastante variável e algumas explicações para esta variação podem ser: variação na metodologia de amostragem do ar ocupacional e na coleta da amostra urinária, variação da concentração de *n*-hexano e outros solventes nas misturas comerciais utilizadas, absorção cutânea que está relacionada ao uso ou não de luvas protetoras, principalmente em exposições agudas, dia e hora da coleta da amostra de urina, transporte e armazenamento das amostras urinárias, exposição simultânea a outros solventes (principalmente tolueno, metil-*n*-butilcetona, metil-etilcetona e acetona), entre outras.

A excreção urinária da 2,5-HD aumenta com a intensidade de exposição, ocorrendo um acúmulo progressivo com elevadas concentrações do solvente. A exposição concomitante ao tolueno interfere na biotransformação do *n*-hexano, e conseqüentemente, altera a excreção urinária do indicador biológico. Este metabólito do *n*-hexano não é específico, podendo ser formado na biotransformação da metil-*n*-butilcetona e da metil-etilcetona.

A urina deve ser coletada ao final da última jornada de trabalho, ser mantida a 4 °C e enviada ao laboratório no máximo até 3 dias após a coleta. No laboratório, as amostras que não forem analisadas imediatamente, devem ser armazenadas em baixas temperaturas (4 °C a -20 °C). Nestas condições a 2,5-HD apresenta estabilidade química por cerca de 30 dias. Entretanto,

quando as amostras são deixadas a temperatura ambiente (25 °C), poderá ocorrer perdas já no primeiro dia de armazenamento. Um fator essencial, quando do emprego da determinação cromatográfica da 2,5-HD urinária, como biomarcador de exposição ao *n*-hexano, é saber se a análise a ser realizada determinará a quantidade de 2,5-HD livre ou total. O emprego de métodos que propõem a realização prévia de hidrólise ácida na amostra biológica, resultará em concentrações de 2,5-HD três a dez vezes maiores do que aquelas obtidas nas análises realizadas sem o tratamento prévio. Isto porque, quando da hidrólise ácida, não só a 2,5-HD conjugada se tornará livre para a quantificação, mas também, outros metabólitos do *n*-hexano presentes na urina, especificamente a 4,5-diidroxi-2-hexanona, serão convertidos e determinados como 2,5-HD. Em vários países desenvolvidos, que adotam a determinação da 2,5-HD como biomarcador de exposição ao solvente, estão estabelecidos junto com os valores os limites biológicos de exposição, o tipo de análise com o qual o limite foi estabelecido.

A ACGIH, em 2006 indica a determinação da 2,5 HD em amostra de urina, sem hidrólise, como o biomarcador a ser utilizado na monitorização da exposição ao *n*-hexano. É proposto um índice biológico de exposição (IBE) de 0,4 mg/L e a coleta da amostra deverá ocorrer ao final da última jornada de trabalho semanal.

Valor de referência: A legislação brasileira não indica valor de referência para a 2,5-HD urinária. Estudos realizados em alguns países, entretanto, encontraram valores basais na faixa de 0,12 a 0,98 mg/L, resultante provavelmente da micropoluição ambiental ou da produção endógena de *n*-hexano, por exemplo em processos de peroxidação lipídica.

IBMP: 5,0 mg/g de creatinina. Não é mencionado o tipo de tratamento analítico a ser aplicado às amostras biológicas. Esse biomarcador é sinalizado como sendo capaz de indicar uma exposição excessiva ao solvente e, também, de apresentar um significado clínico ou toxicológico próprio, ou seja, *pode indicar doença e estar associado a um efeito ou uma disfunção do sistema biológico avaliado* (Quadro 1, Anexo 1, NR-7, MT/Br).

3.6. Metil-*n*-butil-cetona (MBC ou MBK)

É denominada, também, 2-hexanona ou *n*-butilmetilcetona. A MBC é um líquido incolor, muito volátil (pressão de vapor a 25 °C = 3,8 mmHg), com ponto de ebulição igual a 127 °C e solubilidade

em diferentes meios, entre eles a água. A sua rápida evaporação e elevada capacidade de solubilizar diferentes substâncias justifica sua utilização industrial. O MBC é empregado como solvente para resinas a base de nitrocelulose, na preparação de vernizes e tintas, na fabricação de metacrilatos, a metil-*n*-butilcetona é, também, um metabólito formado durante a biotransformação do *n*-hexano.

3.6.1. Toxicocinética. A MBC pode ser absorvida pelo pulmão, pele e trato gastrointestinal, sendo a absorção pulmonar a mais significativa, do ponto de vista ocupacional. Essa absorção pode ser influenciada por uma série de fatores, como a frequência respiratória e a duração da exposição, mas cerca de 50% da quantidade inalada poderá ser absorvida nos alvéolos.

Sua distribuição pelo organismo é ampla, concentrando-se no tecido hepático e no sangue. Pode ser rapidamente excretada na forma inalterada pelo ar expirado e em pequenas quantidades pela urina. É biotransformada no fígado, pela ação do sistema oxidase de função mista, originando, inicialmente, o 2-hexanol e 5-hidróxi-2-hexanona. Este segundo composto dá origem ao metabólito ativo 2,5 hexanodiona. A

etapa de oxidação da MBC até 2-hexanol é reversível, mas a formação da 2,5 hexanodiona é irreversível. Os principais metabólitos séricos são 2-hexanol, 5-hidróxi-2-hexanona e 2,5-hexanodiona, sendo todos eles detectados, também, na urina. A excreção urinária do 2-hexanol pode ocorrer na forma livre ou conjugada com ácido glicurônico e o 5-hidróxi-2-hexanona e 2,5 hexanodiona, além da conjugação glicurônica, se conjugam com o sulfato. A excreção do metabólito ativo (2,5-hexanodiona) ocorre de maneira lenta pela urina. A ingestão de álcool inibe a biotransformação de outros solventes do grupo das cetonas, como a metil-etilcetona, havendo evidências de igual inibição em se tratando da MBC.

3.6.2. Toxicodinâmica e sintomatologia. A ação tóxica da metil-*n*-butilcetona é exercida sobre o sistema nervoso periférico, causando parestesias dos pés e das mãos, além de fraqueza muscular. Esta neurotoxicidade é provocada pelo metabólito 2,5 hexanodiona e o mecanismo de ação é o mesmo proposto para o *n*-hexano, ou seja destruição axonal por alterações resultantes do acúmulo de neurofilamentos nas fibras nervosas. Ocorre neste caso também a degeneração retrógrada detectada para o *n*-hexano.

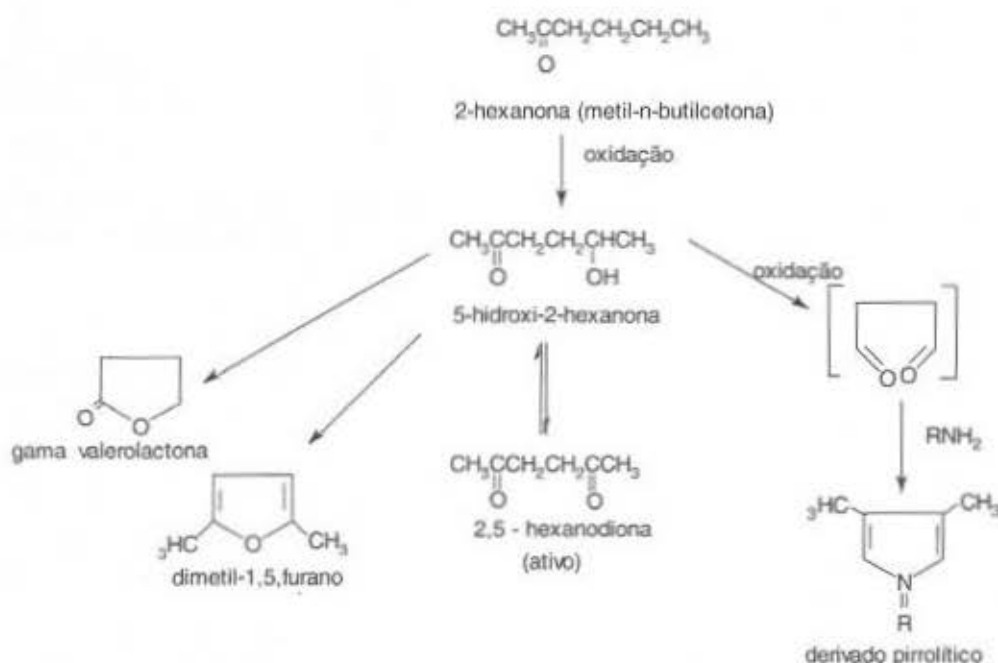


Figura 7. Principais vias de biotransformação da metil-*n*-butilcetona.

Os efeitos tóxicos causados pela MBC desenvolvem-se vários meses após o início da exposição crônica ao solvente. A sintomatologia inicia-se com uma inexplicável perda de peso. Seguem-se sintomas próprios de uma neuropatia sensorial distal, tais como parestesia de pés e mãos. A fraqueza muscular inicia-se também nos membros inferiores e em casos mais graves pode migrar para pernas e coxas. Observa-se perda sensorial com o mesmo padrão simétrico e moderada redução na velocidade de condução nervosa nos nervos periféricos. Ao terminar a exposição, os sinais neurológicos começam a desaparecer mas, em casos graves, pode persistir moderada neuropatia caracterizada por perda sensorial distal e fraqueza.

Análises histológicas de nervos afetados pelo MBC mostram múltiplas dilatações na fibra nervosa (edema), nos nódulos de Ranvier. Nesta área, a bainha de mielina mostra-se fina. Aparecem áreas de alargamento axonal que se apresentam ao microscópio eletrônico com acúmulo de neurofilamentos. A degeneração axonal começa na porção distal, após as alterações iniciais da região nodal.

3.6.3. Limite de tolerância e monitorização biológica. A MBC não está citada na Legislação brasileira. Os Anexos 11 da NR-15 e o Quadro I, Anexo I da NR-7 do Ministério do Trabalho e Emprego não se referem às concentrações limites permitidas para este solvente. A concentração TLV-TWA adotada pela ACGIH é igual a 5 ppm, sendo chamada a atenção para o perigo da absorção cutânea dessa cetona. Para a realização da monitorização biológica da exposição à MBC, a ACGIH adota, como biomarcador, a determinação urinária da 2,5 hexanodiona, em amostras coletadas ao final da jornada de trabalho. O BEI estabelecido para esse indicador biológico é de 0,4 mg/L (ACGIH, 2006).

3.7. Metanol

O metanol é o representante quimicamente mais simples dentre os solventes alcoólicos. É um líquido claro, incolor, inflamável, volátil (pressão de vapor a 25°C igual a 92 mmHg) e de pequena lipossolubilidade.

Segundo a *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA), o metanol é um dos agentes químicos mais liberados no ambiente. Pode ocorrer naturalmente em algumas frutas e vegetais e ser formado no metabolismo de adoçantes artificiais como o aspartame.

A exposição ocupacional a este solvente decorre de variadas utilizações, tais como antidetonante em combustíveis para a aviação; na síntese de subs-

tâncias químicas como ácido acético, etilenoglicol, formaldeído, metacrilatos; em indústrias de tintas, lacas, resinas e corante, onde é utilizado como solvente; na fabricação de vernizes, esmaltes e remove-dores (participa da composição destas substâncias); na produção de plásticos, celulósidos, impermeabilizantes e filmes para fotografias, como inibidor da formação de hidratos nos oleodutos das estações de extração de gás natural. O emprego de metanol como combustível de veículos automotores, em alguns países, é ainda limitado, mas a busca por combustíveis alternativos e o desenvolvimento tecnológico dos automotores pode resultar em um incremento desse uso no futuro.

3.7.1. Toxicocinética. O metanol pode ser rapidamente absorvido por via oral, respiratória e cutânea, sendo que a via pulmonar é a principal via de absorção do solvente no meio ocupacional. A retenção pulmonar do metanol após 8 horas de exposição é cerca de 58% da quantidade inalada. A absorção pelo trato gastrintestinal é rápida, aproximadamente 8,4 mg/cm²/h, alcançando concentrações sanguíneas máximas 30 a 60 minutos após a ingestão, dependendo da presença ou ausência de alimentos no estômago. A absorção cutânea do solvente, em sua forma líquida, varia aproximadamente de 0,15 a 0,20 mg/cm²/min sendo que essa velocidade de absorção parece diminuir com o aumento da duração da exposição.

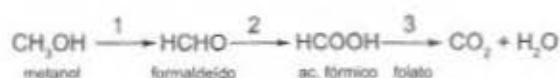
A saída do metanol da corrente circulatória para os tecidos é dependente da concentração absorvida. Estudos demonstram que geralmente o metanol não é encontrado na corrente sanguínea, 48 horas após a ingestão de pequenas doses do solvente (10 a 20 mL), mas quando a ingestão é maior (em torno de 50 mL), cerca de 250 a 1.200 mg/L podem ser detectados no sangue, mesmo 48 horas após a ingestão.

O metanol é distribuído principalmente para os tecidos que apresentam elevado conteúdo hídrico. As principais reações de biotransformação ocorrem no fígado, onde cerca de 90% da concentração absorvida serão metabolizados.

Os sistemas enzimáticos envolvidos no processo de biotransformação do metanol variam de acordo com a espécie animal exposta. Em ratos, coelhos e cobaias, a principal via de oxidação é dependente da catalase, enquanto no homem e macacos, este metabolismo é dependente do sistema álcool desidrogenase, ou seja, o mesmo sistema enzimático que participa da biotransformação do etanol (Figura 8). No caso do metanol, esse sistema é responsável pela biotransformação de 75 a 85% do solvente absor-

vido, em uma velocidade inferior àquela observada para o álcool etílico (cerca de 10 vezes menor). A completa oxidação e excreção do álcool metílico requer, normalmente, vários dias.

Um terceiro sistema enzimático que pode estar envolvido no metabolismo do solvente, embora de maneira menos significativa do que a álcool desidrogenase, é o sistema Cit P-450.



- 1 – álcool desidrogenase
2 – aldeído desidrogenase
3 – ácido desidrogenase

Figura 8. Biotransformação do metanol no organismo humano.

Na espécie humana, a oxidação até ácido fórmico é muito rápida tornando-se difícil a identificação do formaldeído formado, mesmo após exposições a elevadas concentrações de metanol. O ácido fórmico, por sua vez, é lentamente oxidado a CO_2 e água, por um processo enzimático dependente do tetraidrofolato (THF) como cofator. A exposição metilica pode levar ao acúmulo do ácido fórmico em tecidos do organismo como, por exemplo, no tecido óptico, levando a quadros de intoxicação. A ação tóxica do metanol é minimizada pela presença de THF no organismo o que pode explicar a menor susceptibilidade de algumas espécies animais, como os roedores, à ação tóxica do solvente.

O metanol pode ser excretado pelo ar expirado (10 a 20% da fração absorvida) e pela urina. Cerca de 2 a 5% do solvente inalterado são encontrados na urina 4 a 10 dias após a exposição. A meia-vida de eliminação do solvente pode variar de 3 até cerca de 52 horas (em média 43 horas). A presença de inibidores da aldeído desidrogenase como o fomepizol, pode aumentar a $t_{1/2}$ de eliminação do solvente em até mais de 10 horas. Estudos realizados em indivíduos que ingeriram cerca de 50 mL de metanol revelam que a máxima excreção do ácido fórmico pela urina ocorre em 2 a 3 dias.

3.7.2. Toxicodinâmica. O metanol é um depressor moderado do SNC e produz, em exposições a longo prazo, alterações sobre o sistema óptico, que podem resultar em cegueira.

A ação tóxica do solvente, em exposições agudas e crônicas, varia significativamente entre diferentes espécies animais, sendo as espécies mais susceptíveis aquelas que apresentam pouca capacidade de biotransformar o formiato resultante do metabolismo do metanol. Nessas espécies, casos fatais de intoxicação metanólica podem ser decorrentes da acidose metabólica e toxicidade neuronal, enquanto nas espécies que biotransformam rapidamente o formiato, as intoxicações graves e o óbito decorrem da depressão do SNC. Níveis de metanol entre 0,3 a 1 g/kg são indicados, em alguns estudos, como sendo potencialmente fatais quando não existe tratamento adequado.

A dose mínima necessária para que as alterações visuais se tornem permanentes ainda é desconhecida, mas concentração de formiato no sangue acima de 0,5 g/L, durante um período prolongado de tempo (20 horas em média), tem sido apontada como um indicativo de severa intoxicação metanólica.

O mecanismo de ação proposto para a toxicidade óptica do formiato é baseado na interferência desse composto com a cadeia oxidativa mitocondrial, inibindo o sistema citocromo oxidase e provocando respiração mitocondrial anaeróbica o que levará ao aparecimento de acidose metabólica hiperlactacidêmica. Casos graves de acidose metabólica, levando o pH do sangue para valores menores do que 7,0 tem se mostrado, via de regra, fatais. As manifestações tóxicas no sistema óptico, provocadas pelo metanol ocorrem, geralmente, após um período de latência que varia de 12 a 24 horas.

O metanol pode atuar, também, no sistema digestivo, renal e pulmonar. A nefrotoxicidade do metanol pode ser desenvolvida em exposições agudas e é atribuída, entre outros fatores, à elevada concentração orgânica do formiato. As alterações renais detectadas em alguns indivíduos expostos mostram-se reversíveis.

Estudos experimentais apontam para a ação embriotóxica e teratogênica deste solvente, quando em altas concentrações. Observaram-se aumento na reabsorção embrionária, diminuição do peso e/ou malformações fetais. Os efeitos teratogênicos relatados dependem da frequência da exposição, do nível de absorção e do período da gestação e caracterizaram-se por defeitos oculares e neuronais, abertura do palato e hidronefrose.

A concentração sanguínea de metanol, associada ao desenvolvimento de sintomas tóxicos graves varia em torno de 100 mg%.

3.7.3. Sintomatologia e tratamento. A maioria dos sintomas tóxicos do metanol, descritos na literatura, decorre de exposições agudas ao solvente e não das crônicas. Esses sintomas estão associados, via de regra, à ingestão de bebidas alcoólicas adulteradas.

Intoxicação aguda. Os sintomas iniciais decorrem da ação depressora moderada do SNC, como cefaléia, náuseas, vômitos e uma leve embriaguez semelhante a provocada pelo etanol. Após um período de latência assintomático, há o aparecimento de sintomas decorrentes da acidose metabólica. Dentre estes se incluem visão embaçada, dor ocular, fotofobia, percepção de pontos luminosos, diminuição do campo visual, edema de retina e cegueira parcial ou irreversível em casos mais graves. Em casos de intoxicação mais grave, todos os sintomas se intensificam, aparecendo fraqueza, confusão mental, convulsões e coma provocado por edema cerebral. No sistema digestivo, o metanol pode provocar irritação gástrica, náuseas, vômitos, dor abdominal e sinais de pancreatite.

Intoxicação crônica. Os efeitos decorrentes de uma exposição crônica são menos conhecidos. Poucos estudos são encontrados relacionados aos efeitos tóxicos decorrentes da exposição ocupacional, provavelmente porque os níveis sanguíneos de metanol obtidos nestes casos são, em média, quase 20 vezes menores do que aqueles observados em casos agudos. Pode-se deduzir também que não haverá efeito cumulativo nos indivíduos expostos a longo prazo, uma vez que este solvente, quando em baixas concentrações no organismo apresenta $t_{1/2}$ de ± 3 horas, ou seja os níveis sanguíneos do metanol será insignificante quando do início de uma outra jornada de trabalho, 12 horas após. Tem-se relatado, nas exposições crônicas aos vapores do metanol, leves lesões irritativas na pele e no sistema respiratório.

Algumas medidas iniciais podem ser tomadas logo após a exposição ao metanol como, por exemplo, a lavagem gástrica até 2 horas após a ingestão do solvente. Embora a administração de carvão ativado não seja eficaz na diminuição da absorção, a ingestão de bicarbonato de sódio em grandes quantidades, também nas primeiras horas após a absorção do metanol, poderá minimizar a acidose desenvolvida no organismo. Procura-se manter o equilíbrio eletrolítico, administrando-se soluções alcalinas, via perfusão venosa. A hiperventilação auxilia a eliminação do metanol inalterado pelo ar expirado. Pode ser utilizada, inicialmente, a administração de

solução glicosalina contendo 5% de etanol, objetivando-se diminuir a biotransformação do metanol e, conseqüentemente, os efeitos tóxicos decorrentes da ação de seus metabólitos ativos. A administração do etanol entretanto, deve ser feita preferencialmente por via intravenosa, diluído em dextrose até concentração de 10%. É necessário que o nível de etanol no sangue seja mantido entre 100-125 mg/dL. Outro antídoto eficiente no tratamento da intoxicação metanólica é o 4-metilpirazol que é um potente inibidor da álcool desidrogenase e possui ação terapêutica mais prolongada do que etanol.

Algumas vezes é indicada a realização de hemodiálise, objetivando retirar o metanol e seus metabólitos do organismo.

3.7.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. LT = 156 ppm ou 200 mg/m³ (Anexo 11 da NR-15, MT/Br). A ACGIH, 2006, adota um TLV-TWA de 200 ppm, destacando a possibilidade do solvente ser absorvido pela via cutânea também.

São mencionados na literatura especializada, como biomarcadores para a monitorização biológica da exposição ao metanol, a determinação do ácido fórmico no sangue ou na urina e do composto inalterado na urina.

A legislação brasileira, assim como a ACGIH, 2006, cita a determinação do metanol urinário como biomarcador a ser utilizado.

O metanol urinário apresenta boa correlação com a concentração no sangue. Tanto a concentração excretada, quanto a velocidade de eliminação aumentam ao longo da jornada de trabalho, atingindo o máximo ao final desta. Em alguns casos, entretanto, devido a exposição inicial elevada, o pico de excreção pode ocorrer durante a jornada.

O metanol é formado no metabolismo do aspartame, adoçante presente em várias bebidas e alimentos da linha *light* ou *diet*, assim, a dieta poderá influenciar na excreção urinária desse álcool. A ingestão de bebidas alcoólicas tem sido relatada, também, como capaz de aumentar a excreção urinária do metanol inalterado.

Há grande variação nos valores deste biomarcador, quando a concentração do metanol, ao longo da jornada de trabalho, não é constante. A urina deve ser coletada ao final da jornada de trabalho. Se a concentração do solvente for variável ao longo da exposição, recomenda-se coletar a amostra de 2 em 2 horas durante a jornada, calculando-se, após a análise, o valor médio do metanol urinário. Um cuidado essencial na tomada de amostra refere-se a possibilidade de perda do metanol por volatilização. Para

evitar tal possibilidade, o frasco de coleta deve estar totalmente preenchido com a urina, não devendo ser aberto até o momento da análise. A amostra deve ser armazenada em frascos de vidro âmbar ou de polietileno. Neste último caso, os frascos devem ser previamente cheios com água quente e deixados em repouso por 24 horas. As amostras devem ser imediatamente colocadas sob refrigeração (temperatura máxima de 4 °C) e enviadas ao laboratório, nesta temperatura, no máximo 24 horas após a coleta.

Valor de referência: até 5 mg/L (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

IBMP: 15 mg/L (Quadro I, Anexo I da NR-7, MT/Br), mesmo valor proposto como BEI pela AC-GIH em 2006.

3.8. Etilenoglicol

O etilenoglicol, comumente conhecido como glicol, é um membro dos poliálcoois de cadeia alifática saturada. Possui vários sinônimos como 1,2-diidroxietano, 1,2 etanediol, 2-hidroxietanol, álcool glicólico, etileno diidratado, entre outros. É um líquido incolor, inodoro, com sabor adocicado, mais denso do que a água ($d = 1,16$), pouco volátil em temperaturas ambientes, mas que apresenta vapores menos densos do que o ar. É miscível em todas as proporções com a água, glicerol, etanol, metanol, acetona e imiscível com éter, clorofórmio, bissulfeto de carbono e benzeno. Devido a sua pequena volatilidade, o risco tóxico não é muito grande, quando utilizado em operações ocupacionais realizadas à temperatura ambiente. Este risco aumenta com a elevação da temperatura, especialmente quando o glicol está presente em misturas anticongelantes ou fluidos hidráulicos. Pode ocorrer casos de ingestões acidentais, especialmente devido a sua utilização como adulterantes de bebidas alcoólicas.

O etilenoglicol pode ser utilizado ocupacionalmente na fabricação de plásticos, filmes para embalagens, resinas alquídicas e capacitadores eletrolíticos; na composição de formulações de óleos para usinas, resina poliéster insaturada e plastificantes para papel celofane; na formulação de tintas, praguicidas, anticongelantes industriais e automotivo no tratamento de gases em geral; como solvente para nitrocelulose, acetato de celulose, cosméticos, tintas e laquês.

3.8.1. Toxicocinética. Como mencionado anteriormente, a absorção pulmonar do etilenoglicol não é significativa à temperatura ambiente. Essa absorção pode ocorrer, entretanto, quando o líquido é aquecido, agitado ou dispersado no ambiente como *spray*. Estudos experimentais demonstraram que

aproximadamente 61% da quantidade inalada são depositados na região nasofaríngea.

A absorção cutânea do etilenoglicol também não é grande, especialmente através da pele íntegra ou não irritada. A pequena capacidade do glicol em desenvolver ação irritante de pele e mucosa, contribui para a pouca significância dessa via de absorção.

Em casos de ingestão, o solvente pode ser rapidamente absorvido por difusão passiva sendo portanto, o trato gastrointestinal o local de maior absorção desse glicol.

O etilenoglicol absorvido não se liga às proteínas plasmáticas. Sofre pequena distribuição pelo organismo, concentrando-se especialmente no fígado, rins e SNC. Sua $t_{1/2}$ plasmática varia de 3 a 8 horas, mas é significativamente aumentada na presença do etanol. Concentrações alcoólicas de 100 a 200 mg/dL podem elevar a meia-vida plasmática do etilenoglicol para cerca de 17 horas, uma vez que o álcool etílico apresenta afinidade 100 vezes maior do que a do etilenoglicol pela álcool desidrogenase, principal enzima envolvida na biotransformação desses compostos.

A biotransformação do etilenoglicol ocorre por mecanismo de ativação e é catalisada, como mencionado, pelo sistema enzimático álcool desidrogenase. O etilenoglicol é transformado inicialmente em aldeído glicólico, pela ação da álcool desidrogenase. Esse glicolaldeído, por sua vez, é biotransformado em ácido glicólico (ou em sais glicolatos) por meio da aldeído oxidase ou, em menor extensão, em glicoxal também denominado oxaldeído. O glicoxal poderá ser transformado em ácido glicólico, na presença da lactato desidrogenase ou da aldeído oxidase, ou em ácido glicoxílico (ou glicoxalato). O ácido glicólico (ou glicolato) é também degradado em ácido glicoxílico, pela ação da ácido glicólico oxidase ou lactato desidrogenase.

O ácido glicoxílico (ou glicoxilato) formado no organismo pode ser degradado rapidamente em vários metabólitos, alguns menos importantes do que os outros, na espécie humana. A quebra da estrutura do ácido glicoxílico formando o 2-hidróxi-3-oxadipato é mediado pela tiamina pirofosfato na presença de íons magnésio, enquanto a formação da glicina envolve o piridoxal fosfato e a glicoxalato transaminase. A via mais estudada de degradação do ácido glicoxílico é a formação do ácido oxálico e do ácido fórmico. A primeira reação envolve, provavelmente, a lactato desidrogenase ou a oxidase do ácido glicólico, enquanto que na formação de CO_2 e água, via ácido fórmico, acredita-se existir o envolvimento da coenzima A e flavina mononucleotídeos.

A proporção de metabólitos formados varia de acordo com a espécie e a concentração do glicol. No homem, cerca de $\frac{1}{4}$ da concentração absorvida do etilenoglicol pode ser excretada inalterada pela via urinária, enquanto os metabólitos glicolaldeído, glicolato e glioxilato não foram, ainda, detectados na urina de indivíduos expostos. O glicolato, por sua vez, parece ser o único metabólito do etilenoglicol que se acumula nos tecidos em função da velocidade de atuação limitada das enzimas lactato desidrogenase e aldeído oxidase.

Embora o oxalato (ácido oxálico) seja considerado quantitativamente um metabólito secundário do etilenoglicol no homem, o aparecimento de cristais de oxalato de cálcio urinários é comum nos casos de exposições/intoxicações com o solvente. Esses cristais se apresentam na urina, principalmente, em duas formas; os cristais diidratados na forma de octaedros (ou de tenda) e os monohidratados sob a forma de prisma (ou halteres). Os cristais diidratados, por serem instáveis se transformam em cristais monohidratados na urina e, portanto, são raramente encontrados na urina dos indivíduos expostos, salvo em casos de exposi-

ção/intoxicação graves. Cerca de 2% da dose absorvida do glicol são encontrados na urina como cristais de oxalato de cálcio monohidratado, mas a quantidade de oxalato formado varia segundo a quantidade absorvida de etilenoglicol e a espécie animal.

Como metabólito urinário secundário é detectado, também, o ácido úrico em humanos.

Em algumas espécies animais a excreção pulmonar do CO_2 , formado a partir do ácido glioxílico, é bastante significativa. Estas espécies apresentam-se mais resistentes à ação tóxica do solvente quando comparadas com o homem.

A Figura 9 apresenta, de maneira esquemática, as principais vias de biotransformação do etilenoglicol no organismo humano.

A biotransformação do etilenoglicol é diminuída pela ingestão etanólica. Como os dois compostos são metabolizados pelo mesmo sistema enzimático, existe eficiente mecanismo de inibição competitiva entre os compostos. Fármacos como o 4-metilpirazol, potente inibidor da álcool desidrogenase, podem também reduzir a biotransformação do solvente.

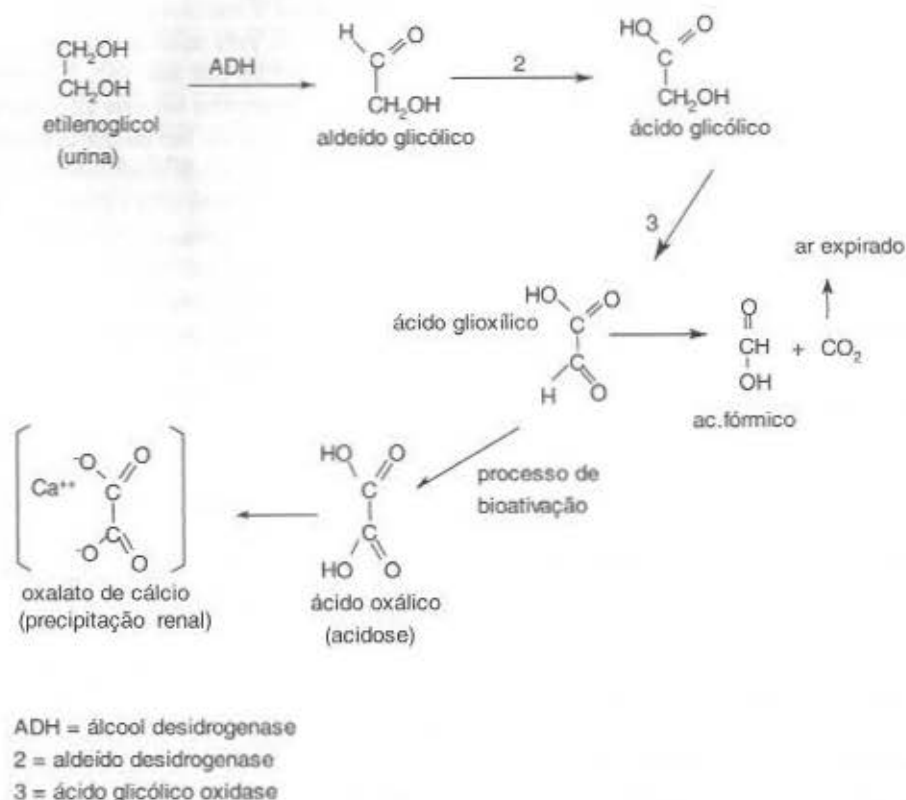


Figura 9. Principais vias de biotransformação do etilenoglicol no homem.

3.8.2. Toxicodinâmica. A toxicidade do etilenoglicol é maior nas espécies que formam e excretam oxalato e o produto inalterado na urina, como é o caso da espécie humana, e menor naquelas que oxidam o solvente até CO_2 .

No homem, esse glicol apresenta pequena ação irritante sobre a pele, nariz e garganta. Em exposições intensas o solvente provoca irritação também nos olhos.

A maioria das intoxicações agudas causadas pelo glicol resulta da ingestão acidental ou intencional deste composto. Nestes casos, observa-se, além da ação irritante de mucosas, a ação tóxica sobre os rins e SNC.

Dois mecanismos distintos são propostos para explicar a toxicidade deste solvente: a acidose metabólica e a precipitação de cristais de oxalato de cálcio. A acidose metabólica pode ser causada pelo acúmulo de ácido glicólico devido a lenta passagem do glicolato à glioxilato, ou então pelo acúmulo de lactato que decorre do aumento na relação NADH_2/NAD , detectada durante a biotransformação do etilenoglicol. Com o aumento desta relação há formação acelerada do lactato a partir do piruvato e conseqüente acúmulo do primeiro composto. Não está totalmente esclarecida a importância da precipitação dos cristais de oxalato de cálcio no desenvolvimento da toxicidade do etilenoglicol. Os cristais monohidratados, mais estáveis do que os dihidratados, precipitam-se em diferentes órgãos, tais como cérebro, rins, pâncreas e miocárdio, resultando em diminuição dos níveis séricos de cálcio. A ação nefrotóxica é, segundo alguns autores, resultante desta precipitação. Os cristais causariam a obstrução mecânica dos túbulos renais, levando à intensa necrose das células epiteliais tubulares, refletida pela diminuição no transporte ativo da água. Outro mecanismo proposto para a nefrotoxicidade do etilenoglicol baseia-se na ação do glicolato ou glicolaldeído.

Em exposições crônicas, alguns dados indicam a ação neurotóxica e imunológica do etilenoglicol, embora o mecanismo dessas ações ainda não sejam conhecidos. No SNC, exposições elevadas podem causar depressão das funções neurológicas enquanto em baixas concentrações do solvente podem resultar em leves alterações psicológicas.

Estudos *in vitro* demonstram que elevadas concentrações do etilenoglicol são capazes de produzir metemoglobinemia, seguida da desnaturação total da hemoglobina. Há indícios de que o solvente inibe a curva de dissociação da oxiemoglobina.

O etilenoglicol é classificado pela IARC – *International Agency for Research on Cancer*, no grupo 4 – *provavelmente não carcinogênica para o homem*

– ou seja, substâncias para as quais há evidências da inexistência de carcinogenicidade para os homens e animais experimentais.

3.8.3. Sintomatologia e tratamento. *Intoxicação aguda.* Na intoxicação aguda causada pelo etilenoglicol aparecem sintomas leves como sede, salivação, anorexia, vômitos e sonolência. Ocorre depressão do SNC, semelhante à causada pelo etanol (embriaguez). Alterações neurológicas tais como ataxia e distúrbios na fala podem ocorrer em seguida.

Os sintomas tóxicos, resultantes da ação dos metabólitos, iniciam-se cerca de 4 a 12 horas após a absorção. Há desenvolvimento de hiperventilação devido à acidose metabólica, taquicardia, pulso acelerado e hipertensão. A precipitação de oxalato de cálcio em diferentes tecidos e sua excreção através da urina, provoca hipocalcemia com conseqüente arritmia, contrações tetânicas e câimbras generalizadas. Alguns indivíduos expostos podem apresentar relaxamento muscular, provavelmente em função de miosites. Esta inflamação muscular parece ser a causa da falha cardíaca observada mais tardiamente, em alguns intoxicados.

Com o agravamento do dano neurológico, o paciente torna-se comatoso e este quadro crítico é, provavelmente, provocado por edema cerebral, mais do que pela ação direta do etilenoglicol. Neste estágio, caso o intoxicado seja tratado adequadamente, o quadro tóxico poderá ser totalmente revertido. Se não for feito o tratamento existe o risco do agravamento rápido de estado clínico, com aparecimento de falha cardiopulmonar e necrose tubular aguda. Embora menos freqüentes, podem ocorrer manifestações oculares tais como nistagmo, oftalmoplegia, edema palpebral e atrofia óptica.

Intoxicação crônica. São poucos os sintomas tóxicos relacionados com a exposição crônica ao etilenoglicol. Aparecem, geralmente, cefaléia, dores nas costas e irritação ocular. Exposições à concentração mais elevada podem resultar em irritação do trato respiratório com sensação de queima na garganta e traquéia, especialmente ao tossir. Normalmente, esta ação irritante do trato pulmonar determina o afastamento voluntário do trabalhador do local de exposição, fato que pode explicar a pequena incidência de efeitos sistêmicos significativos durante a exposição ocupacional.

As medidas propostas para o tratamento da intoxicação com etilenoglicol são tão variadas quanto os sintomas tóxicos observados. Estando o paciente consciente e não sendo elevado o tempo decorrido desde a ingestão do solvente (mais de 5-6 horas), é recomendada a realização de repetidas lavagens gástricas utilizando-se, no mínimo, 5 litros de água. Em

casos mais graves devem-se administrar doses maiores de bicarbonato de sódio (concentrações acima de 400 a 600 mmol), objetivando reverter a acidose metabólica.

Se o indivíduo apresentar hipocalcemia, é adequado administrar sais de cálcio por via intravenosa. Esta administração deverá ser feita cuidadosamente, de modo a evitar-se posterior precipitação tecidual de oxalato de cálcio.

O tratamento com etanol intravenoso pode ser utilizado, semelhantemente ao realizado no tratamento de intoxicações metanólicas.

3.8.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. O etilenoglicol não está citado no Anexo II da NR-15 e tampouco no Quadro I, Anexo I da NR-7. A ACGIH, 2006 adotou como TLV-C (*threshold limit value ceiling*), ou seja concentração que não pode ser ultrapassada em qualquer momento da jornada de trabalho, o valor de 100 mg/m³. Não propõe, entretanto, qualquer biomarcador para ser utilizado na monitorização biológica da exposição, caracterizando, assim, a impossibilidade de ser realizada essa avaliação.

3.9. Solventes clorados

Os efeitos tóxicos dos solventes clorados variam em função do número de átomos de cloro presente na molécula do mesmo. Produzem, de uma maneira geral, depressão do SNC, ação hepatotóxica e nefrotóxica. Alguns, como o clorofórmio, desenvolvem ação tóxica sobre o miocárdio e outros como tetracloreto de carbono e tricloretileno apresentam potencial carcinogênico.

3.9.1. Cloreto de metileno. O cloreto de metileno ou diclorometano é um líquido incolor, não inflamável, muito volátil (pressão de vapor a 25 °C = 440 mmHg), p.e. = 40,1 °C, odor semelhante ao do éter etílico. Seus vapores apresentam densidade 3 vezes maior do que a do ar. Na presença de água o diclorometano pode ser lentamente hidrolisado, originando ácido clorídrico. Essa hidrólise é acelerada em elevadas temperaturas e em meio alcalino.

É utilizado industrialmente como solvente na produção de fibras sintéticas, filmes para fotografias e uma série de processos de extração que necessitam de solvente muito voláteis, como de óleos e gorduras, e no processo de descafeinização do café. É empregado como propelente em aerossóis, como agente desengordurante e como componentes de praguicidas. Um dado importante a ser considerado

é a formação do diclorometano durante o processo de cloração da água, o que resulta na sua presença como contaminante ambiental.

3.9.1.1. Toxicocinética. Pode ser absorvido por vias pulmonar e cutânea. Cerca de 70 a 75% do solvente inalado poderão ser rapidamente absorvidos nos alvéolos. O equilíbrio na concentração sanguínea do solvente é atingido em torno de 2 a 4 horas após o início da absorção e permanece constante durante toda a exposição. Antes do alcançar o equilíbrio, a concentração sanguínea do cloreto de metileno poderá ser influenciada pela atividade física do indivíduo, assim como do conteúdo lipídico do organismo. Estudos demonstram que em condições controladas de exposição, os indivíduos obesos são capazes de absorver e reter diclorometano no organismo 30% a mais do que os indivíduos magros submetidos à mesma exposição.

A absorção cutânea do solvente foi avaliada como sendo em torno de 0,28 mg/h/cm².

O diclorometano pode ser distribuído para os tecidos como SNC, fígado, pulmões e rins. Este solvente acumula-se significativamente no tecido adiposo, especialmente em exposições repetidas. Pode transpor a placenta atingindo a corrente circulatória fetal.

A maior parte do solvente absorvido é excretada inalterada pelo ar alveolar, especialmente em exposições a elevadas concentrações. Em exposições a concentrações de diclorometano variando entre 5 a 200 ppm, cerca de 70 a 75% do solvente absorvido são excretados inalterados pelos pulmões e, ao contrário do que se acreditava antigamente, a excreção do solvente inalterado pela urina, embora pequena, não é desprezível (aproximadamente 5% do total absorvido podem ser excretados inalterados por esta via).

Os principais metabólitos formados na biotransformação do diclorometano são o monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO₂) e cloreto inorgânico (Cl⁻).

Vários dados sugerem que esses metabólitos são formados por duas vias distintas que podem ocorrer separada ou concomitantemente. A principal via de biotransformação no homem é a oxidação do solvente pelo sistema enzimático Cit. P-450, mais especificamente pela isoenzima Cit. P-450 2E1, formando o CO. Avalia-se que cerca de 25% a 30% do solvente absorvido são excretados pelos pulmões como monóxido de carbono. Esse metabólito ativo é responsável por uma das ações tóxicas do diclorometano ou seja, a formação da carboxiemoglobina (HbCO) que sendo incapaz de transportar o oxigênio inalado para os tecidos, produzirá hipóxia. É importante

ressaltar que a $t_{1/2}$ da HbCO formada em função da biotransformação do diclorometano é cerca de 10 a 12 horas, ou seja, o dobro daquela observada em exposições ao próprio CO. Esse fato pode ser explicado pela biotransformação do solvente que continua por 2 a 4 horas após o final da exposição.

Segundo alguns autores, a via oxidativa dependente do Cit. P-450 pode originar, também, o CO_2 . Para tanto, o provável precursor do monóxido de carbono nessa via, o cloreto de formila (CHOCl), reagiria com substâncias nucleofílicas como a glutatona por exemplo, produzindo, após algumas etapas, o dióxido de carbono. Os compostos intermediários formados nessa reação (a clorometil glutatona é, provavelmente, um desses intermediários) assim como o CHOCl , não foram ainda, isolados e caracterizados na espécie humana.

Embora a via oxidativa envolvendo o sistema Citocromo P-450, seja a mais freqüente nos casos de exposições a baixas concentrações do diclorometano, é importante ressaltar que ela pode vir a ser saturada com níveis de 200 a 500 ppm do solvente.

A segunda via metabólica do diclorometano envolve a enzima glutatona-S-transferase da classe *theta* (GST-T1-1) originando inicialmente o formaldeído e o ácido fórmico (ou formiato) que são biotransformados a CO_2 . Essa via de biotransformação torna-se significativa em concentração de diclorometano superiores ao limiar de saturação da via oxidativa principal.

A biotransformação do solvente pode ser inibida pelo tolueno e pelo álcool. Esse efeito é devido, provavelmente, à saturação enzimática que ocorre quando existe elevada concentração do composto no sangue. Cerca de 95% do cloreto de metileno são biotransformados 48 horas após o final da exposição, no entanto, em concentrações tão elevadas quanto 500 e 1500 ppm, a porcentagem de biotransformação decai, respectivamente para 69 e 45%, em função da saturação dos sistemas enzimáticos envolvidos nas etapas de metabolização do solvente.

3.9.1.2. Toxicodinâmica. Este solvente apresenta ação irritante de pele e mucosas. Possui ação depressora do SNC, agindo também sobre o fígado e rins. A ação hepatotóxica não é intensa, sendo observada apenas em exposições a elevadas concentrações do solvente. Grande parte da toxicidade associada à exposição ao cloreto de metileno é provocada pela HbCO formada pelo seu metabólito CO. Os trabalhadores que realizam esforço físico durante a exposição apresentam maior porcentagem de HbCO do que os sedentários. Da mesma maneira, o trabalhador

fumante apresentará maior porcentagem de HbCO do que o não fumante.

O mecanismo neurotóxico do solvente ainda não é bem conhecido. Uma hipótese, decorrente da lipossolubilidade do solvente, seria uma ação semelhante a dos anestésicos ou seja, penetração na membrana celular dos neurônios, interferindo com a transmissão dos impulsos nervosos. Existe também a possibilidade dos efeitos neurotóxicos do cloreto de metileno serem resultantes da hipóxia causada pela formação da HbCO.

Vários estudos toxicológicos relacionados à ação tóxica do diclorometano têm sido centrados na sua potencial atividade carcinogênica. A IACR o classifica dentro do Grupo 2 B, ou seja, substância possivelmente carcinogênica para o homem. A ação carcinogênica observada em roedores tem sido atribuída aos metabólitos intermediários formados na biotransformação do solvente pela via GSH-T1-1, o que implicaria na existência, entre os indivíduos expostos, de um grupo de alto risco qual seja, aqueles que apresentam a enzima ativa. A GSH-T1-1 já foi identificada, mesmo que em pequenas quantidades, na espécie humana, principalmente em órgãos como os pulmões e o fígado.

3.9.1.3. Sintomatologia. Os efeitos locais são irritação da pele e mucosas. Nos olhos, além da ação irritante podem ser observadas, também, elevação da tensão ocular, lesões superficiais na córnea e conjuntivite. Os sintomas sistêmicos principais são cefaléia, náuseas, vômitos, apatia, tonturas. Alguns efeitos neurocomportamentais têm sido detectados em trabalhadores expostos a elevadas concentrações do solvente.

3.9.1.4. Limite de tolerância e monitorização biológica

LT = 156 ppm ou 560 mg/m^3 , grau de insalubridade máximo (Anexo 11, NR-15, MT/Br). Esse limite é muito mais elevado do que os valores adotados nos Estados Unidos como por exemplo o TLV-TWA da ACGIH (50 ppm) e o PEL (*permissible exposure limit*) estabelecido pela *Occupational Safety and Health Administration-OSHA* (25 ppm).

Alguns autores indicam a determinação do diclorometano no ar expirado e no sangue como possíveis indicadores da exposição ocupacional. Essas determinações refletiriam uma exposição recente ao solvente mas têm sido menos indicadas, hoje em dia, em função da rápida distribuição para os tecidos e eliminação da fração inalterada pelos pulmões (16 horas após o final da exposição, a concentração de diclorometano no ar expirado é muito pequena).

Os indicadores biológicos mais indicados atualmente para a monitorização da exposição do cloreto de metileno são a porcentagem de carboxiemoglobi-nemia (adotado pela legislação brasileira) e a con-centração do diclorometano na urina (indicado pela ACGIH, em 2006).

A carboxiemoglobi-nemia apresenta boa corre-la-ção com a exposição ao solvente, em indivíduos não fumantes. Como desvantagens no uso desse bio-marcador podem ser citadas a influência do cigarro, a presença de monóxido de carbono no ambiente, quando em concentrações superiores a 9 ppm e a ex-posição a outras substâncias que geram CO no orga-nismo. É necessário levar em consideração, também, as alterações nas condições de exposição como, por exemplo, o desenvolvimento de esforço físico du-rante a atividade ocupacional, que podem influenciar na concentração sanguínea de HbCO. O sangue deve ser coletado ao final da última jornada de trabalho, utilizando-se heparina ou EDTA como anticoagulan-te. Podem ser colhidas, também, duas amostras, uma antes e outra ao final da jornada de trabalho. Nesse caso o valor do biomarcador será determinado pela diferença obtida entre elas. As amostras coletadas devem ser enviadas imediatamente ao laboratório, em temperaturas nunca superiores a 4 °C. Caso o envio imediato das amostras não seja possível, elas devem ser armazenadas no escuro, sob refrigeração (4 °C). O período máximo decorrido entre a coleta e o envio das amostras deve ser de 2 dias.

Valor de referência: até 1% para não fumantes (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

IBPM: 3,5%. Este valor refere-se a exposição de operários não fumantes. (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

Cloreto de metileno urinário: a determinação do solvente inalterado em amostras de urina coletadas imediatamente ao final da jornada de trabalho, foi proposto pela ACGIH em 2006, como o biomarca-dor de exposição a ser medido (BEI = 0,3 mg/L). Esse organismo americano, entretanto, ressalta que esse seria um biomarcador semiquantitativo ou seja, um indicador para o qual a interpretação quantitativa da medida é imprecisa. Este indicador se correlacio-na bem com exposições leves e moderadas ao sol-vente, mas não com exposições elevadas. A provável explicação é a saturação do sistema enzimático que biotransforma o solvente, resultando em uma excre-ção aumentada do composto inalterado na urina e, conseqüentemente, a não correlação com a exposi-ção ocupacional. Algumas vantagens decorrentes do uso deste indicador seriam a não interferência do cigarro na monitorização biológica do solvente, a pouca interferência das flutuações dos níveis de ex-

posição ao longo da jornada de trabalho e a estabili-dade química do indicador em condições adequadas de armazenagem (temperatura de armazenamento igual a 4 °C).

3.9.2. Tricloretileno. O tricloretileno (TRI) é um líquido volátil (pressão de vapor igual a 77 mmHg a 25 °C, ponto de fusão igual a -73 °C e ponto de ebulição de 87 °C), não inflamável, não corrosi-vo, de odor adocicado, densidade de vapor 4,5 vezes maior do que a do ar, miscível com a água, acetona, etanol, éter dietílico e clorofórmio. Em temperatu-ras muito elevadas o TRI se decompõe produzindo ácido clorídrico, cloreto de acetileno, ácido diclo-racético e fosgênio. Seu risco industrial advém da utilização como desengraxante na limpeza de peças metálicas; solvente de borrachas, óleos e resinas; na fabricação de produtos de limpeza (removedores, fluidos para carpetes), praguicidas, colas para PVC, plásticos, ácido cloracético; limpeza de filmes, cha-pas fotográficas e lentes, entre outras.

A exposição ambiental, não ocupacional, mas de origem antropogênica ao solvente decorre da eva-poração dos mesmos em atividades de limpeza de peças, durante o tratamento de esgotos e em aterros sanitários. Pode ser liberado em mananciais de água com rejeitos industriais, assim como migrar para as águas subterrâneas existentes abaixo de aterros sani-tários por exemplo. A contaminação ambiental não antropogênica é pouco significativa embora o TRI possa ser produzido por um tipo de micro alga ver-melha e outras algas de clima subtropical. O TRI é o contaminante orgânico mais freqüentemente encon-trado nas águas subterrâneas. Esse dado é importan-te uma vez que grande parte do sistema público de águas advém do subsolo (nos Estados Unidos essa proporção chega a ser de 98%).

3.9.2.1. Toxicocinética. É absorvido pelos pulmões, trato gastrointestinal (ingestão acidental) e pele. O TRI não se liga quimicamente a compo-nentes do sangue e apresenta um elevado coeficiente de distribuição ar/sangue, ou seja possui baixa so-lubilidade no sangue o que estabelece uma rápida absorção inicial que diminui ao longo da exposição (a capacidade do sangue solubilizar o solvente dimi-nui). A absorção cutânea do TRI decorre, principal-mente, do contato da pele com o solvente na forma líquida. Acredita-se que a absorção cutânea do TRI não tem papel muito significativo nas intoxicações ocupacionais com o mesmo. Sua distribuição ocorre, preferencialmente, para tecido adiposo, músculos, fígado e rins. Atravessa a barreira placentária sendo detectados níveis sanguíneos fetais mais elevados do

que os maternos. Recentemente, através de estudos utilizando-se modelos de simulação fisiológica computadorizados, tem-se estudado mais detalhadamente a influência de fatores individuais, tais como sexo, peso e conteúdo lipídico corpóreo, sobre a toxicocinética do solvente. Observa-se que as mulheres absorvem menor quantidade de vapores de TRI do que os homens, o que pode ser explicado pela menor ventilação alveolar feminina. No entanto, devido a maior massa lipídica existente nas mulheres, o solvente é mais rapidamente distribuído e concentrado nesse tecido. Em consequência, durante o período da exposição, a concentração de TRI no sangue é menor na mulher do que no homem. Esta proporção é invertida ao longo do período pós-exposição, uma vez que o TRI concentrado no tecido adiposo é progressivamente liberado para a corrente sanguínea, após o final da exposição. Este fato explica a maior concentração sanguínea do solvente no sexo feminino, do que no sexo masculino neste período. A concentração do TRI no organismo feminino, 16 horas depois de cessada a exposição, é cerca de 30% maior do que a encontrada no homem.

O conteúdo lipídico do indivíduo tem papel talvez mais importante do que o peso corpóreo, na toxicocinética do TRI. A concentração sanguínea do solvente é mais elevada no indivíduo magro do que no obeso, posto ser menor a quantidade de lipídeos passíveis de extrair o solvente da corrente circulatória. O menor conteúdo lipídico é, também, a explicação para a maior excreção e concentração urinária dos produtos de biotransformação observada nos indivíduos magros. O solvente está mais disponível para ser metabolizado pelo fígado.

A biotransformação do TRI pode ocorrer por duas vias principais, a saber, a conjugação com a glutatona e a oxidação pelo sistema Cit. P-450.

A conjugação com a glutatona é uma via, em média, sete vezes mais lenta do que aquela catalisada pelo Cit. P-450 e, segundo alguns estudos, está relacionada à nefrotoxicidade do TRI.

A biotransformação do TRI, via conjugação com a glutatona inicia-se pela ação da glutatona *S*-transferase formando a *S*-(1,2-diclorovinil) glutatona (DCVG) que em seguida, pela ação da cisteína-glicina dipeptidase (CGDP) e γ -glutamyl transpeptidase (GGTP) conjugam-se com a cisteína, produzindo a *S*-(1,2-diclorovinil)-*L*-cisteína (DCVC). Esse derivado é considerado um metabólito crítico na direção a ser tomada por essa via de biotransformação, uma vez que pode ser desativado ou ativado no organismo. No primeiro caso, o DCVC sofre uma *N*-acetilação, pela ação da NAT (*N*-acetil transferase) produzindo o mercapturato, *N*-acetil-*S*-(1,2-diclorovinil)-*L*-

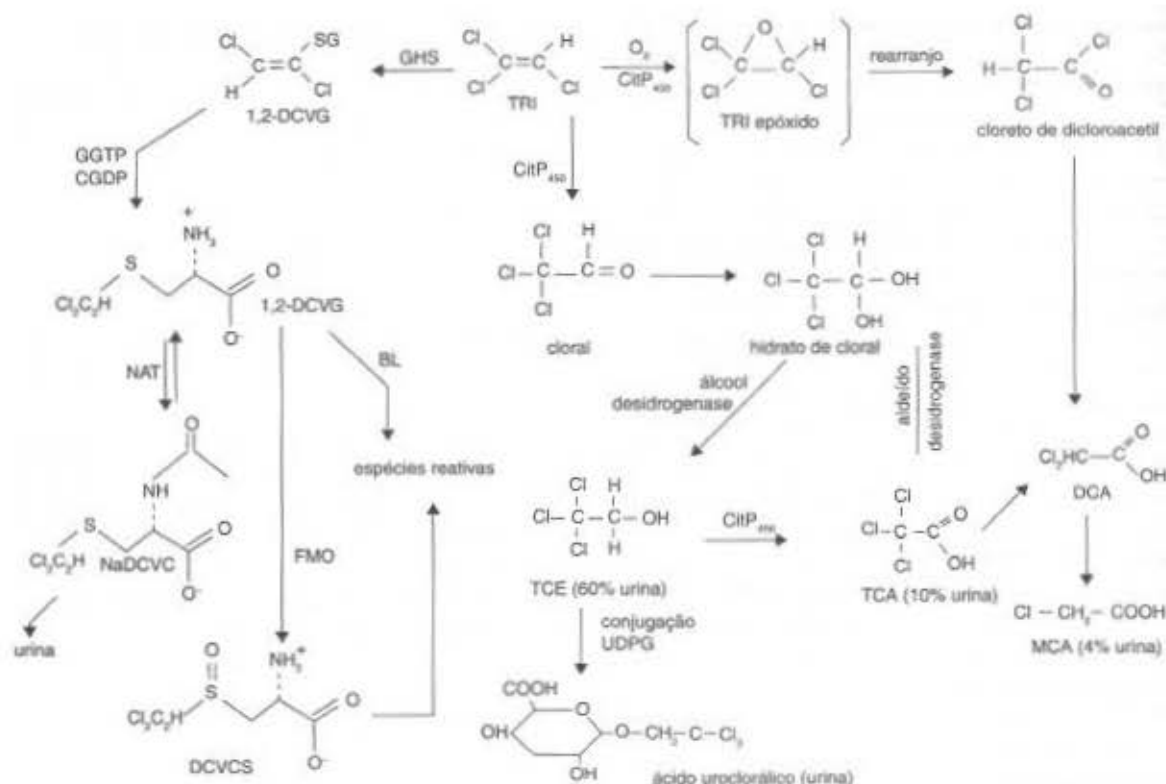
cisteína (NACDCVC), mais polar e, portanto, mais facilmente excretado pela urina. Paralelamente, uma via de ativação do DCVC pode ocorrer por meio da ação de enzimas renais, formando espécies reativas que desenvolvem ação tóxica sobre os rins. A enzima β -liase tem sido apontada como uma provável catalisadora dessa reação, mas mais recentemente estudos têm indicado a participação de flavinas monooxigenases (FMO) na bioativação do DCVC, especialmente em pesquisas envolvendo seres humanos. Essas monooxidasas, atuando sobre o DCVC daria origem à *S*-(1,2-diclorovinil)-*L*-cisteína sulfóxido (DCVCS) e esta às espécies reativas.

A via oxidativa da biotransformação do solvente (Figura 10) ocorre no fígado, basicamente pela ação do sistema citocromo P-450. Várias isoenzimas desse sistema, tais como a CYP1A1/2, CYP2B1/2 e a CYP2E1 têm sido associadas à biotransformação do TRI, mas as maiores evidências indicam que essa última isoenzima é predominantemente a responsável pela bioativação do tricloretileno.

A biotransformação via Cit. P-450 inicia-se com a formação do tricloretileno epóxido, composto intermediário instável, rapidamente convertido em cloreto de dicloracetil ou então, com a produção do cloral que é, também, rapidamente convertido em hidrato de cloral. O cloral hidratado sofrerá reação de redução e oxidação originando, respectivamente o tricloretilanol (TCE) e ácido tricloroacético (TCA) que representam os principais metabólitos urinários do solvente. A perda de moléculas de cloro pelo TCA originará o ácido dicloroacético (DCA), metabólito que também pode ser originário do cloreto de dicloracetil, e o ácido monocloroacético (MCA). O TCE, por sua vez, pode ser conjugado com o ácido glicurônico, dando origem ao ácido uroclorálico, excretado pela urina.

O etanol tem significativa participação na biotransformação do TRI. A ingestão de doses moderadas de álcool antes do início da exposição ou no horário do almoço resulta em uma concentração sanguínea do solvente inalterado até 70% mais elevada do que a normal, assim como a diminuição da taxa de excreção urinária dos metabólitos triclorados. Este efeito do etanol persiste até o início da próxima jornada de trabalho. Quando a ingestão etanólica ocorre no final da exposição, esta interferência sobre a biotransformação do TRI é pouco significativa. O uso continuado de bebidas alcoólicas (alcoolismo) pode produzir efeito indutor sobre a biotransformação do solvente clorado, especialmente quando a exposição ao solvente é elevada.

Estudos experimentais demonstram que concentrações elevadas de TRI podem inibir sua própria biotransformação através de saturação enzimática.



BL: B-lactamase; CGDP: cisteína-glicina dipeptidase; DCA: ácido dicloroacético; DCVC: S-(1,2-diclorovinil)-L-cisteína; DCVCS: S-(1,2-diclorovinil)-L-cisteína sulfóxido; DCVG: S-(1,2-diclorovinil) glutatona; FMO: flavinas monooxigenases; GGTP: g-glutamyl transpeptidase; GST: glutatona S-transferase; MCA: ácido monocloroacético; NACDCVC: N-acetil-S-(1,2-diclorovinil)-L-cisteína; NAT: N-acetil transferase; TCA: ácido tricloroacético; TCE: tricloroetanol; TRI: tricloroetileno; UDPGA: ácido glucurônico (forma ativa).

Figura 10. Vias de biotransformação do tricloroetileno. (Fonte: Adaptado de Chiu *et al.*, 2006).

A principal via de excreção do TRI é a renal. O TRI é excretado pela urina, na forma de TCE conjugado ou não com ácido glicurônico (de 30 a 50% da concentração absorvida), TCA (10 a 30%) e MCA (3 a 4%). Apenas 1% do composto absorvido será excretado, inalterado, pelo ar expirado. Essa concentração decresce, rapidamente, 1 hora após a exposição. Pequena fração de TCE pode ser eliminada pelos pulmões.

Estudos recentes mostram que cerca de 0,05% do TRI absorvido é excretado pela urina como derivados da glutatona, 48 horas após a exposição, enquanto a excreção dos metabólitos triclorados (TCE e TCA) corresponde a 18-27%.

A velocidade de excreção renal do TCE e TCA é influenciada pela intensidade e duração da exposi-

ção. Vários estudos demonstram que a meia vida de eliminação dos dois compostos é bastante diferente. O TCE livre ou conjugado apresenta $t_{1/2}$ de aproximadamente 10 horas e, em exposições repetidas, a excreção urinária do metabólito aumenta gradativamente atingindo o equilíbrio a partir do 3º dia de exposição. A excreção do TCA é mais lenta ($t_{1/2}$ igual a 52 horas) uma vez que esse metabólito tem a capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas e teciduais. O TCA é acumulado no organismo ao longo da semana, atingindo um pico de concentração no 5º dia de exposição. O TCA pode ser excretado em pequenas concentrações através de suor e fezes a partir do 3º dia após a exposição.

A excreção urinária dos metabólitos triclorados parece ser influenciada pelo sexo. Trabalhadores

do sexo masculino têm demonstrado eliminar mais TCE e TCT do que as mulheres expostas. Essa variação não foi detectada, entretanto, na excreção urinária do TCA.

Outro fator individual que tem se mostrado capaz de influenciar a eliminação desses metabólitos é conteúdo lipídico do indivíduo exposto.

3.9.2.2. Toxicodinâmica. A atividade tóxica mais significativa é a ação depressora do SNC e desenvolvimento de neuropatias periféricas leves. O mecanismo de ação tóxica, embora não totalmente conhecido, pode envolver a diminuição de transmissão sináptica provocada pela redução na concentração de neurotransmissores liberados ou pela dessensibilização dos receptores pós-sinápticos.

A ação hepatotóxica desenvolvida pelo TRI pode ser explicada pelo aumento do *stress* oxidativo. Há evidências da diminuição da concentração de NADPH e aumento dos níveis de malonildialdeído nas células microssômicas hepáticas, indicando maior consumo de O_2 pelas células hepáticas expostas. Não tem sido demonstrado peroxidação lipídica, mesmo em indivíduos expostos a elevadas concentrações do solvente.

O solvente pode apresentar ainda, ação tóxica sobre rins e sistema cardiovascular, sendo, também, irritante de pele e mucosas. O TRI, embora menos intensamente que o clorofórmio, apresenta a capacidade de sensibilizar o músculo cardíaco à ação das catecolaminas endógenas, podendo desenvolver taquicardias ou sintomas mais graves como fibrilações. Na pele o TRI pode agir como irritante primário ou como agente sensibilizante, desenvolvendo dermatite generalizada. O potencial irritante deste solvente clorado, no entanto, é menor do que o de outros componentes do grupo.

Embora estudos experimentais tenham demonstrado carcinogenicidade do TRI, exposições ocupacionais a este solvente não têm revelado tal potencial. Acredita-se que esta ação carcinogênica seja desenvolvida por metabólitos ativos do TRI, sem existir, no entanto, concordância sobre o real agente carcinogênico. Alguns autores afirmam que os metabólitos ativos seriam os epóxidos intermediários formados, enquanto, mais recentemente, tem-se apresentado os ácidos dicloracético (DCA) e tricloracético (TCA) como os desencadeadores da ação genotóxica do solvente. O TCA apresenta capacidade de aumentar a síntese de DNA, o que resulta em um aumento acelerado da mitose, explicando seu

potencial carcinogênico. É provável que a concentração destes metabólitos no organismo dos indivíduos expostos, não seja suficiente para desencadear efeito carcinogênico.

Vários dados têm indicado ação tóxica do TRI sobre a função reprodutiva de trabalhadores expostos ao solvente. A diminuição da densidade e o aumento de anormalidades no esperma de indivíduos normais expostos ao solvente, tem sido demonstrado por vários autores. Pesquisas mais recentes revelam, ainda, a diminuição na concentração e mobilidade dos espermatozoides. Todos esses dados indicam que o TRI pode produzir efeitos adversos na produção e na qualidade do esperma de indivíduos expostos. A ação tóxica do solvente tem sido mencionada, também, em relação à reprodução feminina. Algumas pesquisas relatam o aumento no risco relativo de abortos espontâneos e a diminuição da taxa de sucesso de implantações depois de fertilização realizadas *in vitro*.

A nefrotoxicidade do solvente é atribuída ao metabólito DCVC e a toxicidade hepática e pulmonar ao hidrato de cloral, ácido tricloracético e ácido dicloracético. As ações tóxicas sobre o sistema reprodutor masculino têm sido atribuídas, também, ao hidrato de cloral, tricloretoanol e ácido tricloracético; esses metabólitos alterariam o epitélio epididimal podendo levar, inclusive, ao aparecimento de necrose celular.

Em resumo, a maior parte das ações tóxicas do TRI é atribuída à formação de metabólitos ativos, mas não está ainda totalmente esclarecida sua identificação.

3.9.2.3. Sintomatologia e Tratamento. Intoxicação aguda. No caso de ingestão acidental, observam-se vômito, diarreia, cefaléia, cianose, sonolência, incoordenação motora e, em casos graves, morte por colapso cardiovascular. No caso de inalação excessiva do solvente, aparecem tontura, diplopia, paralisia dos músculos faciais e do pescoço. A morte pode ocorrer em casos mais sérios, devido à parada respiratória e falha cardíaca.

Intoxicação crônica. A sintomatologia tóxica é bastante variada em função da duração e intensidade da exposição e de fatores individuais (sexo, idade, ingestão de álcool etc). Os sintomas mais comuns são tontura, cefaléia, náusea, euforia, distúrbios da visão e do sono, irritabilidade, perda de apetite. A ação irritante é moderada, com lacrimejamento, irritação ocular, conjuntivite, sinusite, tosse e bronquite. São detectados distúrbios psicológicos entre os expostos,

observando-se dificuldade de compreensão, distúrbios da memória e alteração do estado afetivo.

O tratamento é apenas sintomático. Em casos agudos, deve-se retirar o indivíduo do local de exposição. Caso tenha havido contato cutâneo, lavar as partes expostas com água em abundância, retirando-se as roupas contaminadas. Se ocorreu ingestão, deve-se induzir vômito e, em seguida, administrar óleo mineral e solução diluída de sulfato de magnésio. Em caso de inalação excessiva, recomenda-se respiração artificial. Em casos menos graves, manter o paciente deitado, aquecido e quieto. Não administrar epinefrina ou estimulantes vasculares. É recomendada atenção médica por, no mínimo, 48 horas, devido à possibilidade do aparecimento de edema pulmonar agudo.

3.9.2.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. LT = 78 ppm ou 420 mg/m³, grau de insalubridade máximo (Anexo 11, NR-15, MT/Br).

São propostos como indicadores biológicos, a determinação do TCE e TCA na urina, separadamente ou na forma de triclorocompostos totais (TCT), do TCE livre no sangue e TRI no sangue e no ar exalado. A validade do uso da determinação do TCT urinário e sanguíneo tem sido questionada por vários autores e a ACGIH em 2006 o colocou como possível biomarcador a ser excluído da lista de indicadores biológicos. Esse organismo americano propõe, para um futuro próximo, como indicadores biológicos da exposição ao solvente:

- o TCA urinário, em amostra coletada ao final da última jornada de trabalho da semana, como biomarcador não específico e com um BEI de 80 mg/L (atualmente o adotado é de 100 mg/g de creatinina);
- o TCE determinado sem hidrólise no sangue coletado ao final da jornada do último dia da semana de trabalho, considerado não específico e com BEI de 2 mg/mL (atualmente o índice proposto é de 4 mg/L);
- o TRI no sangue coletado ao final da jornada e da semana como biomarcador semiquantitativo, ou seja cuja interpretação da concentração encontrada é ambígua (o indicador semiquantitativo deve ser usado apenas como teste de triagem, se o teste quantitativo for impraticável ou como teste de confirmação se a análise quantitativa não for específica);
- o TRI no ar exalado final também coletado ao final da jornada e da semana é também considerado biomarcador semiquantitativo.

A legislação brasileira adota, entretanto, a determinação urinária do TCT.

- TCT-u: a determinação dos triclorocompostos totais presentes na urina, após o 4º/5º dia da jornada de trabalho, correlaciona-se com a exposição ocupacional ao TRI nos dias anteriores. O TCT não é um biomarcador específico uma vez que outros compostos clorados tais como percloroetileno, tricloretoano, hidrato de cloral, produzem os mesmos metabólitos no homem. Os valores de $t_{1/2}$ dos dois metabólitos são diferentes, tomando crítico o período de amostragem. Além disto, fatores individuais como sexo, peso, conteúdo lipídico, ingestão de álcool, entre outros, influenciam de maneira significativa a formação e excreção destes metabólitos. A amostra deve ser coletada ao final da jornada do último dia da semana de trabalho, armazenada em temperatura de 4 °C e enviada ao laboratório até 6 dias após a coleta, cuidando-se para manter, durante o transporte, a mesma temperatura de armazenagem. Caso as amostras sejam mantidas congeladas (-20 °C), o envio ao laboratório poderá ser feito até 10 dias após a coleta.

Geralmente não se detecta TCT em urina de indivíduos não expostos, provavelmente, devido a baixa sensibilidade do método espectrofotométrico através do qual se determinam estes compostos triclorados. Quando se pesquisa o TCA separadamente, empregando-se métodos cromatográficos mais sensíveis, encontra-se um valor de referência que varia de 1,64 a 291,76 µg na urina de 24 horas. Mesmo utilizando-se métodos mais sensíveis, o TCE continua não sendo encontrado na urina de indivíduos não expostos.

Valor de referência: não detectado na urina de indivíduos não expostos ao solvente.

IBMP: 300 mg/g de creatinina (Quadro I, Anexo I, NR-7, MTE/Br).

O TRI no ar exalado não é um biomarcador indicado pela legislação brasileira. Segundo alguns autores, essa determinação se correlacionaria com a intensidade e duração da exposição do dia anterior, se realizada em amostra coletada 16 horas após o final da jornada de trabalho (a concentração do TRI no organismo atinge o equilíbrio 16-18 horas após o final da exposição e, portanto, esse seria o momento mais adequado para coleta do ar expirado). Vários fatores que influenciam a biotransformação do TRI, tais como a carga de trabalho, sexo, ingestão de álcool durante a exposição, peso corpóreo, sexo, entre

outros, podem alterar a concentração desse biomarcador. Além disso, a eliminação do tricloretileno pelo ar exalado é rápida (a concentração no ar alveolar diminui significativamente 1 hora após o final da exposição). Em função de todos esses fatores interferentes é que a ACGIH classifica este biomarcador como semiquantitativo. Não há na literatura referência sobre níveis de TRI no ar exalado de indivíduos não expostos.

3.9.3. Percloroetileno (PER). Também denominado de tetracloretileno ou tetracloreto, o PER é um líquido incolor, volátil (pressão de vapor a 25 °C igual a 19 mmHg), ponto de ebulição de 121 °C, não inflamável, lipossolúvel, miscível com etanol, éter etílico e óleos. É utilizado industrialmente no desengraxamento de peças metálicas, em lavagens a seco, como intermediário na síntese dos fluorocarbonos, na indústria têxtil e como desengraxante de peças metálicas.

3.9.3.1. Toxicocinética. Pode ser absorvido pelos pulmões e, em menor proporção, pela pele íntegra. A absorção pulmonar inicia-se rapidamente e, ao longo da exposição, a concentração sanguínea do solvente atinge o equilíbrio e decresce posteriormente. Devido a sua elevada lipossolubilidade, o PER é distribuído para os tecidos ricos em lipídeos, concentrando-se no cérebro, fígado e tecido adiposo. Vários estudos relatam o acúmulo do solvente no organismo em exposições repetidas, demonstrado pelo aumento da concentração sanguínea do solvente durante a exposição (Tabela 6).

Tabela 6. Concentração sanguínea do percloroetileno em exposições repetidas a 50 ppm do solvente.

Exposição	Concentração sanguínea (µg/mL)
1º dia	Inferior a 0,5
2º dia	59±25
3º dia	109±50
4º dia	127±47
1 dia após o término	159±49

Fonte: Adaptado de ATSDR, 1997.

A biotransformação do solvente no organismo é pequena; apenas cerca de 3% do total absorvido são oxidados na fração microssômica do fígado, pela ação do sistema Cit P-450. O PER é oxidado, inicialmente, a percloroetileno epóxido que sofre rearranjo originando o cloroeto de cloroacetila e este, o ácido tricloroacético (TCA). Segundo alguns autores, pequena fração deste metabólito pode ser reduzido formando o tricloretoanol (TCE), mas outros autores, entretanto, afirmam que a presença de pequenos níveis de TCE na urina de alguns expostos seria decorrente da contaminação do percloroetileno pelo tricloretoanol. A biotransformação do PER no homem é alterada por alguns fatores tais como a raça e presença de indutores enzimáticos como, por exemplo, o fenobarbital. A intensidade da exposição também é importante, uma vez que as vias de biotransformação do solvente são saturáveis, na espécie humana. Em exposições superiores a 100 ou 112 ppm, os níveis dos metabólitos urinários do solvente atingem um *plateau* e não mais se correlacionam com a quantidade do solvente no organismo.

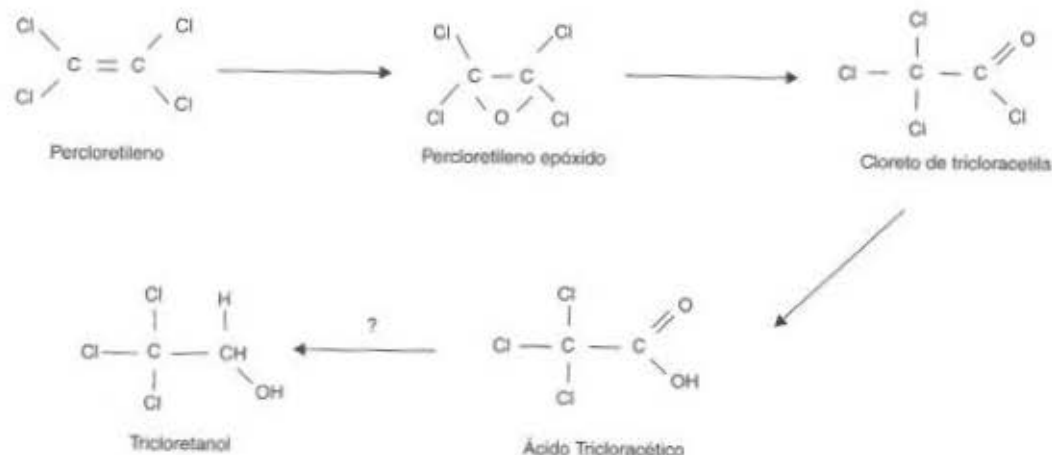


Figura 11. Principais vias de biotransformação do percloroetileno (Fonte: Adaptado de ATSDR, 1997).

A maior parte do solvente presente no organismo é excretada inalterada pelo ar expirado. Esta excreção ocorre principalmente nas primeiras 24 horas, mas continua por cerca de 6 a 7 dias após o final da exposição, em decorrência da sua lenta saída dos tecidos ricos em lipídeos.

A excreção de metabólitos urinários é pequena. Somente cerca de 1 a 2% do TCA são detectados na urina de indivíduos expostos.

Este solvente é excretado, significativamente, pelo leite materno. As crianças amamentadas por mães expostas ocupacionalmente ao PER apresentam níveis sanguíneos elevados deste composto.

3.9.3.2. Toxicodinâmica. O PER é irritante de mucosas e pele, sendo que a ação irritante local é resultante do elevado potencial desengordurante do solvente. Exposições repetidas podem levar ao ressecamento e rachadura da pele.

Em elevadas concentrações, o percloroetileno pode ser neurotóxico, atuando como depressor do SNC. O mecanismo de ação depressora do PER não está, ainda, bem definido. Este solvente parece afetar negativamente o rendimento neurocomportamental dos expostos, sugerindo alteração na velocidade de condução do impulso nervoso. Estudos realizados em trabalhadores mostram que esse solvente pode alterar o controle dopaminérgico da secreção de prolactina, aumentando a concentração desta no organismo.

As ações nefrotóxica e hepatotóxica, embora identificadas em outras espécies animais como ratos e camundongos, ainda não estão bem caracterizadas na espécie humana. Alguns autores têm relatado alteração no ciclo menstrual de mulheres expostas assim como uma maior incidência de abortos naturais entre as gestantes que se expuseram ao solvente, mas esses efeitos não estão totalmente correlacionados ao PER, uma vez que outras causas interferentes, que poderiam ter provocado esses efeitos, necessitam ser consideradas.

Estudos em animais demonstram o potencial carcinogênico do solvente, embora não existam, até o momento, evidências de uma maior incidência de tumores em indivíduos expostos.

3.9.3.3. Sintomatologia e tratamento das intoxicações. **Intoxicação aguda.** As manifestações tóxicas agudas são caracterizadas por depressão do SNC e ação irritante. Estes sintomas podem ser correlacionados com a concentração do PER no ambiente.

Intoxicação crônica. Exposições cutâneas levam ao aparecimento de crítemas, queimaduras, ressecamento e rachaduras, podendo ocorrer processos infecciosos. Caso a via de absorção seja a pulmonar, pode aparecer

conjuntivites, náuseas, vertigens, cefaléia, confusão mental, anorexia, letargia, irritabilidade, entre outros.

O tratamento das intoxicações é apenas sintomático. As medidas devem ser as mesmas citadas anteriormente para o tricloretileno.

3.9.3.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. $LT = 78$ ou 525 mg/m^3 , grau de insalubridade médio (Anexo 11, NR-15, MT/Br).

A monitorização biológica da exposição ocupacional ao PER pode ser realizada por meio da determinação da concentração do solvente inalterado no ar exalado ou no sangue e de seu metabólito TCA na urina. O fato dos trabalhadores expostos poderem excretar TCA e TCE, levou alguns autores a proporem, como biomarcador de exposição, a concentração urinária destes dois metabólitos em conjunto. Estudos posteriores, no entanto, comprovaram não haver correlação entre os níveis de TCT urinário e do PER ambiental, assim esta determinação não é apropriada, no caso de exposição ocupacional ao percloroetileno.

Segundo a ACGIH a determinação do PER no ar expirado final e no sangue deve ser realizada em amostras coletadas antes da última jornada de trabalho da semana, sendo propostos como índices biológicos de exposição, 5 ppm para o PER no ar expirado e 0,5 mg/L no sangue. A determinação do TCA urinário constitui um indicador semiquantitativo e não específico, devendo ser realizada em amostra coletada ao final da última jornada semanal. A ACGIH indica ainda, como BEI para esse biomarcador, o valor de 3,5mg/L.

A legislação brasileira indica, como biomarcador de exposição apenas o TCA urinário.

O TCA na urina apresenta boa correlação com a exposição ao PER, embora não tenha correlação com a ação do solvente, ou seja, não apresenta validade como biomarcador de efeito. Estudos feitos em ratos e em homens, indicam que a concentração de TCA eliminado pela urina pode deixar de correlacionar-se com a exposição quando esta é muito elevada. Estes estudos apontam para a saturação do sistema enzimático responsável pela biotransformação do PER, quando elevadas concentrações são atingidas. Além disto, o TCA não é um biomarcador específico, uma vez que vários outros compostos clorados tais como tricloretileno, tricloreto e hidrato de cloral, produzem os mesmos metabólitos no homem. A urina deve ser coletada no início da jornada do último dia de trabalho, armazenada em temperatura de 4°C e enviada ao laboratório até 3 dias após a coleta, cuidando-se para manter, durante o transporte, a mesma temperatura de armazenagem.

Valor de referência: não detectado em urinas de indivíduos não expostos.

IBMP: 3,5 mg/L (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

3.9.4. Tetracloreto de carbono. É um líquido claro, inodoro, incolor, insolúvel na água, muito solúvel no álcool e éter etílico, com elevada lipossolubilidade e volatilidade (pressão de vapor a 25 °C igual a 91 mmHg). Seus vapores são 5 vezes mais densos do que o ar. O CCl_4 foi largamente utilizado em processos industriais como limpeza de peças metálicas, lavagem a seco, composição de espuma extintora de incêndios e na indústria química (síntese dos hidrocarbonetos polifluorados). Este uso vem decaindo progressivamente, sendo substituído por outros representantes do grupo, tais como o tricloretileno e o 1,1,1-tricloreto, que apresentam menor potencial tóxico. O uso deste solvente é ainda significativo, no caso de operários que trabalham no tratamento de despejos químicos.

3.9.4.1. Toxicocinética. A absorção deste solvente pode ocorrer rapidamente nos pulmões em decorrência da inalação de seus vapores. Avalia-se que cerca de 60% do solvente inalterado poderão ser absorvidos por esta via em humanos. Quando ingerido, o CCl_4 pode ser, também, rapidamente absorvido no trato gastrointestinal (dados extrapolados de estudos experimentais indicam uma absorção de cerca de 85% do solvente ingerido). A absorção cutânea do solvente também pode ocorrer, embora de maneira mais lenta do que as anteriores. A penetração do CCl_4 pela pele íntegra é influenciada pela duração da exposição e pelo tipo e área da pele exposta.

Uma vez absorvido, o tetracloreto de carbono será rapidamente distribuído para os tecidos. O solvente apresenta tropismo pelos tecidos ricos em gorduras, e tende a se concentrar no fígado, rins medula óssea e, em menor proporção, no SNC.

As vias de biotransformação do CCl_4 no organismo humano são, ainda, pouco conhecidas, mas dados obtidos em estudos experimentais são extrapolados para o homem, destacando-se, entretanto, que alguns metabólitos provavelmente formados na biotransformação do solvente não foram, ainda, identificados no organismo.

Inúmeros dados experimentais indicam que a biotransformação do CCl_4 inicia-se com quebra de uma ligação C-Cl, pela ação do citocromo P-450 (isoenzima Cit. P-450 IIE1), originando o radical triclorometil e o íon cloro. O radical formado por sua vez poderia:

- ligar-se a lipídeos e proteínas dos retículos endoplasmáticos;
- ser adicionado de um elétron e de um próton originando o clorofórmio;
- sofrer dimerização produzindo o hexacloreto;
- sofrer reduções sucessivas, com perdas dos átomos de cloro, até formar monóxido de carbono;
- ser adicionado de oxigênio formando o radical triclorometilperóxido que poderia se decompor formando o fosgênio que, por clivagem hidrolítica, poderia originar o dióxido de carbono.

A biotransformação desse solvente pode resultar na destruição da enzima Cit P-450 por meio da ligação covalente dos radicais formados com a molécula do citocromo, ou por um processo de peroxidação lipídica da membrana biológica, resultando no extravasamento enzimático do interior dos retículos endoplasmáticos. Na Figura 12 estão esquematizadas as principais vias de biotransformação do CCl_4 .

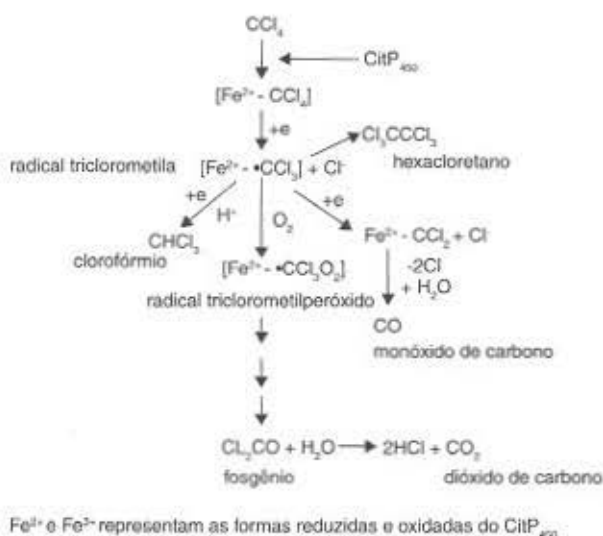


Figura 12. Biotransformação do tetracloreto de carbono. (Fonte: Adaptado de ATSDR, 2005).

A principal via de excreção do CCl_4 é pelo ar expirado. Cerca de 30 a 50% da quantidade absorvida podem ser eliminados, inalterados, pelos pulmões, em duas fases distintas, uma rápida ($t_{1/2}$ de eliminação inicial igual a 1-3 horas após absorção pulmonar) e outra mais lenta ($t_{1/2}$ aproximada de 40 horas, também após absorção pulmonar). O solvente inalterado pode ser excretado também pelas fezes, por meio da secreção biliar ou por transporte direto do sangue para o intestino. A via fecal, entretanto, é responsável pela excreção de menos de 1% da dose absorvida. Menos significativa ainda é a excreção urinária do CCl_4 inalterado.

3.9.4.2. Toxicodinâmica. O CCl_4 inalterado, em exposições agudas, pode provocar depressão do SNC, mas a principal ação tóxica do solvente, em exposições ocupacionais, ocorre no fígado e estão relacionadas à formação de metabólitos ativos durante a sua biotransformação via Citocromo P-450 IIE1.

Embora a maioria dos estudos tóxicos do solvente esteja relacionada a sua hepatotoxicidade, danos celulares similares poderiam ocorrer em outros tecidos com elevada concentração da isoenzima e, portanto, passíveis de metabolizarem o CCl_4 . O mecanismo da hepatotoxicidade do CCl_4 não está, ainda, totalmente estabelecido, mas duas hipóteses, ambas associadas ao mecanismo de ativação da biotransformação do CCl_4 , são mais aceitas: a haloacilação de macromoléculas celulares provocada pelos radicais triclorometil ou triclorometilperóxil e a peroxidação lipídica, também desencadeada pelos radicais livres que atacam os ácidos graxos enóicos das membranas do retículo endoplasmático, levando a formação de outros radicais livres dentre os ácidos graxos, e desencadeando assim a reação de peroxidação em cadeia.

A hepatotoxicidade do CCl_4 resulta na perda de funções celulares e subsequente morte das células. A estimulação das células perissinusoidais pode resultar na liberação de proteínas extracelulares da matriz como, por exemplo, o colágeno tipo I que contribuiria para o aparecimento de fibrose hepática, mediada principalmente por macrófagos hepáticos (células de Kupffer).

A peroxidação lipídica das membranas microsômicas hepáticas provoca alterações em suas estruturas e funções fisiológicas, permitindo o extravasamento e destruição do conteúdo intracelular. Tanto o radical clorometil, quanto os compostos reativos intermediários formados durante o processo de peroxidação, poderiam se ligar covalentemente ao Cit P-450 IIE1, inativando-o. Os processos subsequentes à peroxidação lipídica que culminariam com o aparecimento de necrose hepática permanecem, entretanto, sem elucidação.

Outro mecanismo proposto para a hepatotoxicidade do solvente, baseia-se na sua ação sobre o metabolismo da vitamina A. O CCl_4 alteraria este metabolismo, levando à diminuição da concentração de retinóides hepáticos (retinol e éster retinil). Estudos experimentais demonstram que a menor concentração de retinóides detectada em animais de laboratórios expostos levam à maior incidência fibrótica em comparação com o grupo de animal controle.

Não tem sido detectada a ação hepatotóxica do CCl_4 em indivíduos expostos a baixas concentrações do solvente (5 a 10 ppm). Estudos experimentais demonstram, no entanto, que havendo ingestão de etanol, observa-se aumento significativo na concentração do malonildialdeído (MDA) hepático. Esta substância é utilizada, normalmente, para avaliar a peroxidação lipídica do fígado, o que equivale a dizer que o etanol pode aumentar a hepatotoxicidade do solvente, através do desenvolvimento de peroxidação lipídica, mesmo quando a exposição ocupacional é baixa.

O CCl_4 pode desenvolver ação nefrotóxica, produzindo tanto lesões glomerulares quanto tubulares e é, também, irritante de pele e mucosas.

A carcinogenicidade do solvente em humanos ainda não está comprovada, mas a evidência da ação carcinogênica em animais experimentais, coloca-o sob suspeita. O tetracloreto de carbono está classificado pela IARC na classe 2B ou seja, possivelmente carcinogênico para o homem.

A ação carcinogênica desenvolvida pelo solvente parece estar relacionada, também, à sua bioativação no organismo. Os metabólitos ativos formados na biotransformação do CCl_4 , assim como os compostos intermediários que aparecem durante a peroxidação lipídica (malonaldeído, entre outros) têm a capacidade de se ligarem à macromoléculas e formar conjugados com DNA, dando início às lesões neoplásicas. Uma outra hipótese para o aparecimento de câncer nos indivíduos expostos ao solvente não está associada à sua genotoxicidade, mas sim a um processo que envolve a regeneração celular induzida pela necrose hepática instalada que poderia gerar uma proliferação celular descontrolada, originando o aparecimento dos tumores.

3.9.4.3. Sintomatologia e tratamento da intoxicação. Observam-se sintomas neurológicos decorrentes da depressão do SNC, que em casos graves levam ao coma. Produz degeneração gordurosa do tecido hepático, não sendo rara a cirrose hepática. Podem ocorrer icterícia, vômitos, diarreia, oligúria, proteinúria, cilindrúria e hematuria.

Além do tratamento sintomático, tem sido proposta a utilização da N-acetilcisteína, administrada

de 3 a 10 horas após a exposição, como antídoto efetivo contra o desenvolvimento da necrose hepática produzida pelo solvente. Este composto apresenta o mesmo efeito, quando administrado previamente à exposição. Estudos experimentais demonstram que a ingestão de vitamina C, em dose de 2 g/kg de peso, pode atuar como agente de prevenção contra ação hepatotóxica do solvente.

3.9.4.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. LT = 8 ppm ou 50 mg/m³, grau de insalubridade máximo (Anexo 11, NR-15, MT/Br). Este limite é superior aos valores adotados pela ACGIH/2006 que é 5 ppm.

Não existem na legislação brasileira, tampouco na lista da ACGIH 2006, biomarcadores indicados para a realização da monitorização biológica da exposição ao solvente.

Foram realizados estudos objetivando validar a determinação do CCl₄ no ar expirado como biomarcador de exposição. Além disso, algumas enzimas associadas à hepatotoxicidade (arginase tipo hepática-ARG, carbamoiltransferase da ornitina-OCT, arginossuccinato sintetase-AS) têm sido estudadas como possíveis biomarcadores de efeito ou indicadores de vigilância da saúde. As determinações dessas enzimas, entretanto, revelam ser mais específicas para casos de exposições agudas ao solvente do que para casos de exposições a longo prazo como as ocupacionais.

Alguns produtos formados durante o processo de peroxidação lipídica como o formaldeído, acetaldeído, propanal, butanal, pentanal, hexanal e malondialdeído (MDA) também vêm sendo pesquisados como possíveis indicadores para o diagnóstico precoce da intoxicação pelo CCl₄. Indivíduos expostos ao solvente apresentam uma maior quantidade de glutatona no sangue e, assim, alguns autores pesquisam a validade da determinação de glutatona sanguínea na avaliação da exposição ocupacional ao tetracloreto de carbono.

3.10. Bissulfeto de carbono

O bissulfeto de carbono (CS₂) apresenta elevada lipossolubilidade e é usado principalmente na produção do *rayon* obtido pelo método da viscose (chamado *rayon viscose*), do papel celofane e CCl₄. É utilizado, também, como solvente de resinas, borracha (processo de vulcanização) e gorduras. Pode ser empregado como praguicida, preservante de frutas frescas e na produção de semicondutores. A exposição mais significativa de trabalhadores a este solvente, no entanto, ocorre durante a fabricação das fibras de *rayon viscose*.

3.10.1. Toxicocinética. A principal absorção do solvente ocorre por via pulmonar. Apresenta rápido equilíbrio na concentração sanguínea. Apesar da considerável variação individual observada na absorção pulmonar do solvente, os estudos demonstram que este equilíbrio é alcançado em torno de 60 minutos após a exposição.

Pode ser absorvido pela pele íntegra, numa velocidade que varia de 0,23 a 0,79 mg/cm²/h. Em casos de ingestão acidental, a absorção do CS₂ no trato gastrointestinal é pouco significativa.

No sangue, o bissulfeto de carbono encontra-se duas vezes mais concentrado nos eritrócitos do que no plasma. Sua distribuição pelo organismo é rápida e ampla, concentrando-se em órgãos ricos em lipídeos. Essa rápida saída do sangue é explicada pela sua elevada lipossolubilidade e afinidade por aminoácidos e proteínas, mas mesmo 3 dias depois de cessada a exposição, traços do solvente ainda são encontrados na corrente sanguínea. Cerca de 50% do solvente absorvido ligam-se às proteínas do tecido hepático. Este solvente atravessa facilmente a barreira placentária e pode ser encontrado, juntamente com alguns de seus metabólitos, nos tecidos fetais, uma hora após a exposição. O CS₂ pode ser excretado, inalterado, através do ar exalado, em proporções dependentes da via através da qual o composto foi absorvido. Assim, cerca de 10 a 30% do CS₂ poderão ser excretados pelos pulmões, quando a absorção ocorre por esta mesma via. Esta excreção cai para 3%, quando a absorção ocorre através da pele. A eliminação do composto inalterado pela urina é mínima (cerca de 1%). A maior parte do solvente absorvido sofre biotransformação no organismo (cerca de 70 a 90%), originando subprodutos que são excretados através da urina, na forma livre ou conjugados com sulfatos. O CS₂ é biotransformado pelo complexo enzimático citocromo P-450 em um intermediário oxigenado instável que se degrada em sulfeto de carbonila (COS), tiocarbamato e enxofre elementar reativo o qual se fixa aos microsomas. O COS pode ser convertido a dióxido de carbono (CO₂), através de reações também envolvendo o Cit. P-450, ou a tiocarbamato pela ação da anidrase carbônica. Outra via de biotransformação do CS₂ é a sua conjugação com aminoácidos endógenos, formando os ditiocarbamatos que, por sua vez, originam os metabólitos tiocarbamida e a 4-tiona-2-tiazolinona. O solvente pode, ainda, se conjugar com a glutatona e desta reação originar os ácidos 4-carboxílico-2-tiotiazolidina (TTCA) e 4-carboxílico-2-oxotiazolidina (OTCA). Os oxiderrivados destes compostos são formados quando o CS₂ é ativado previamente pelo Cit. P-450. Os metabólitos do solvente podem ser excretados pela urina, conjugados com sulfatos ou na forma livre.

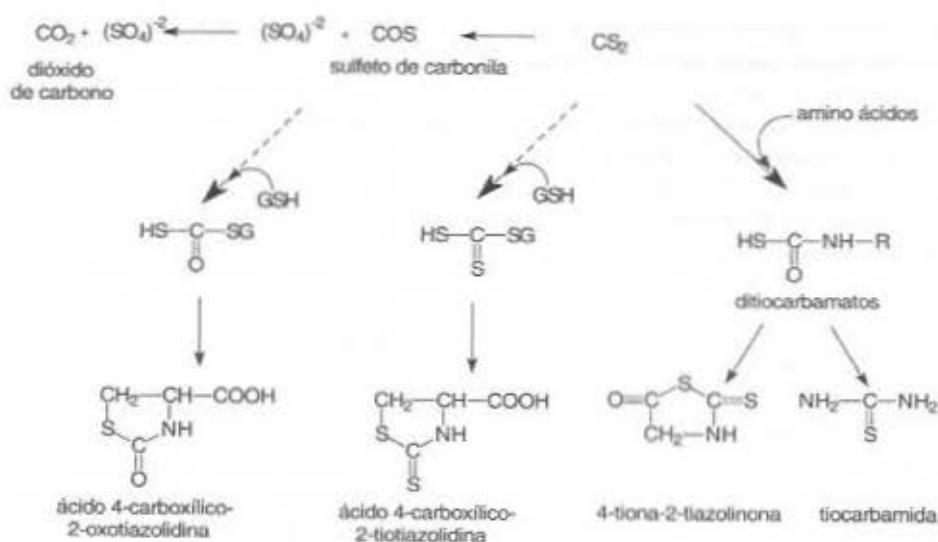


Figura 13. Principais vias de biotransformação do CS_2 (Fonte: Adaptado de BERMOND II, 2000).

3.10.2. Toxicodinâmica. O CS_2 pode provocar alterações endócrinas, gastrintestinais, renais e do sistema reprodutor, mas sua principal ação tóxica é exercida sobre o sistema nervoso central e periférico, onde pode produzir danos cerebrais severos e neuropatia periférica menos severa. Estudos anátomo-patológicos cerebrais demonstram encefalopatia com degeneração neuronal caracterizada por perda de células e vacuolização celular difusa.

A neuropatia periférica causada pelo CS_2 é do tipo axônica distal centro periférica. Observa-se diminuição na velocidade de condução das fibras nervosas motoras lentas e rápidas. Há, também, redução na velocidade de condução sensorial nas mãos e braços. Essas alterações são lentamente reversíveis, podendo, até mesmo, permanecer como seqüelas irreversíveis.

O CS_2 exerce ação tóxica também no sistema óptico, produzindo alterações na mobilidade ocular, na sensibilidade da córnea e conjuntiva, distúrbios na visão de cores e na adaptação ao ambiente escuro, além de diminuir a acuidade visual. O sistema ótico também é afetado pelo solvente, com diminuição na capacidade de distinguir intensidades de sons (1,5 a 3,0 dB) e de escutar tons de alta frequência. Alguns autores atribuem estes defeitos auditivos, não à ação tóxica do CS_2 , mas sim ao excesso de ruído associado às etapas industriais de um fábrica de *rayon viscose*.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que exposição prolongada ao CS_2 é um fator de con-

tribuição para o desenvolvimento de doenças coronarianas. Isto pode ser explicado pela possível interferência do solvente no metabolismo lipídico, elevando os teores de colesterol, lipídeos totais e lipoproteínas no sangue.

O mecanismo proposto para a toxicidade do solvente não está totalmente esclarecido. Dentre os mecanismos propostos existem 5 que são mais aceitos, sendo possível o envolvimento conjunto dos mesmos, no desenvolvimento da ação tóxica do solvente.

A ação quelante é apresentada pelos produtos de biotransformação do CS_2 . Os metabólitos 4-tiona-2-tiazolinona e ditiocarbamato formados durante a biotransformação do solvente, por possuírem radicais sulfidríla em suas estruturas químicas, apresentam a capacidade de quelar metais como magnésio, cobre, zinco e, conseqüentemente, inibir a atividade de sistema enzimático que utiliza estes metais como cofatores e são essenciais ao funcionamento orgânico. Um exemplo disto é a ação do solvente no sistema dopaminérgico, onde inibe a enzima dopamina β -hidroxilase (cobre dependente) em decorrência da quitação do cobre enzimático pelo metabólito ditiocarbamato. O CS_2 pode inibir, também, a atividade da monoaminoxidase (MAO) levando ao acúmulo de dopamina (DA) no organismo e diminuição da excreção urinária dos ácidos homovanílico e vanililmandélico, metabólitos deste neurotransmissor. A inibição da MAO resulta, também, na diminuição do metabolismo da serotonina (SE) e, ao acúmulo

destes dois neurotransmissores. Este aumento nos níveis de DA e SE pode esclarecer os surtos psicóticos observados em exposições agudas ao solvente. Observa-se alteração no metabolismo energético das células e impedimento da utilização de aminoácidos. Essa desordem metabólica provoca a mobilização dos depósitos adiposos, objetivando restabelecer a normalidade metabólica do organismo.

A ação do solvente e seus metabólitos sobre o metabolismo da vitamina B₆, quando na forma de piridoxamina é também de importância. Esses compostos reagindo com a vitamina darão origem ao ácido ditiocarbâmico de piridoxamina. Em decorrência, as enzimas que utilizam piridoxamina como cofator ficam inibidas. Entre elas destacam-se as transaminases envolvidas no metabolismo do triptofano. Este aminoácido é metabolizado por duas vias principais que levam, respectivamente, à formação da serotonina e da quinurenina. As enzimas envolvidas em ambas as vias são vitamina B₆ dependentes e, conseqüentemente, estarão inibidas pela ação do CS₂. A única exceção é a quinurenina aminotransferase, envolvida na etapa de formação do ácido xanturênico (via de formação da quinurenina), que por ser uma enzima mitocondrial, não terá seu cofator alterado pelo CS₂. Uma vez que outras vias de metabolização do triptofano estão inibidas, haverá o desvio do metabolismo para a formação do ácido xanturênico, o que explica a maior excreção urinária deste composto em indivíduos expostos.

Nos indivíduos expostos ao solvente, pode ser observado um aumento na taxa das β -lipoproteínas, dos ácidos graxos livres, do colesterol sanguíneo, dos triglicérides e de fosfolipídios, embora estes aumentos não sejam sempre constantes. A alteração no metabolismo lipídico pode resultar em arteriosclerose e aumento do risco nas doenças isquêmicas coronarianas.

A provável interação do CS₂ com o sistema enzimático citocromo P-450 é de grande interesse toxicológico. Esse solvente devido a possível dessulfuração oxidativa, originando enxofre altamente reativo, pode ligar-se covalentemente às enzimas microssômicas inibindo-as. Em contrapartida, estudos experimentais utilizando elevadas concentrações do solvente, revelam uma indução na síntese protéica microssômica, com conseqüente efeito indutor na atividade do Cit. P-450. Maiores estudos se fazem necessários para o esclarecimento da ação deste solvente sobre a fração microssômica.

Estudos demonstram ainda uma diminuição das concentrações de testosterona, cetoesteróides, hidrocorticosteróides, hormônios tireoideanos, hormônio foliculo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e prolactina (PRL). Efeitos do CS₂ na

função reprodutora, tais como o gradual declínio do interesse e da capacidade sexual nos homens, tem sido relatados podendo ocorrer, também, anormalidades no número e forma dos espermatozoides.

Trabalhadoras expostas a níveis inferiores a 10 mg/m³ por três anos, apresentam anormalidade no ciclo menstrual, embora não haja nenhum relato sobre a redução da capacidade reprodutiva.

3.10.3. Sintomatologia. Exposições prolongadas a elevadas concentrações do solvente podem levar ao desenvolvimento de encefalopatias severas com sintomas tais como cefaléia, distúrbios do sono, fadiga generalizada, cianose, vertigens, hipotensão arterial, labilidade emocional, irritabilidade, alucinações, diminuição da memória para eventos recentes e perda da libido. Pode ocorrer uma síndrome semelhante ao Parkinson, caracterizada por imobilidade facial, alteração da fala e tremores acentuados quando o indivíduo está em repouso. Exposições menos severas levam ao aparecimento de parestesias, emagrecimento, excitação psíquico-maniaca, polineurites, dermatites, degeneração hepática e frigidez ou impotência. Os sintomas decorrentes da neuropatia periférica desenvolvida pelo solvente progridem de câimbras musculares nas pernas até dores musculares, parestesias e fraqueza muscular nas extremidades. Alterações neurocomportamentais são detectadas em trabalhadores expostos a concentrações não superiores a 8 ppm de CS₂. Esses indivíduos têm apresentado dificuldade e diminuição perceptiva, além de desatenção e abstração. Alguns estudos clínicos em pacientes intoxicados mencionam a ocorrência de sinais e sintomas gastrointestinais como anorexia, dor estomacal, gastrite. Tem sido relatado também hepatomegalia, aumento das transaminases e perda de peso.

3.10.4. Limite de tolerância e monitorização biológica. O LT estabelecido no Anexo II da NR-15 do Ministério do Trabalho/Br é de 16 ppm (47 mg/m³) e o grau de insalubridade máximo.

Estudos objetivando avaliar a determinação do metabólito urinário ácido 4-carboxílico tio-tiazolidina (TTCA) e do composto endógeno ácido xanturênico excretado na urina, têm sido realizados nos últimos anos. A legislação brasileira que, até 1994, estabelecia a determinação do teste da iodazida para a realização desta monitorização, com a reedição da NR-7 em dezembro de 1994, passa a indicar a determinação urinária do ácido 2-tio-tiazolidina (ácido 4-carboxílico-2-tio-tiazolidina) como o biomarcador de exposição.

O ácido 2-tio-tiazolidina urinário apresenta boa correlação com a exposição ocupacional ao bissulfeto de carbono, representando assim um bom biomarcador de exposição ao CS₂. A desvantagem desse biomarcador é a sua pequena meia-vida biológica, determinando rápida excreção urinária do ácido 2-tio-tiazolidina. A NR-7 (MT/Br) recomenda coletar a urina ao final do último dia da jornada de trabalho, evitando coletar amostra no primeiro dia de trabalho semanal. Quando o envio da amostra ao laboratório não puder ser imediato, manter a urina a temperatura de 4 °C e enviá-la, no máximo, três dias após a coleta.

Valor de referência: não determinado em indivíduos não expostos ao CS₂.

IBMP: 5 mg/g de creatinina (Quadro I, Anexo I, NR-7, MT/Br).

4. BIBLIOGRAFIA

- ALVAREZ-LEITE, E.M.; SIQUEIRA, M.E.P.B.; COUTO, H.A. *Guia Prático: Monitorização biológica de trabalhadores expostos a substâncias químicas*. Ergo Editora, 1992. 170 p.
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS-ACGIH. 2006-Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH, 2006.
- AMORIM, L.C.A., ALVAREZ-LEITE, E.M. Comparação dos níveis de orto-cresol e ácido hipúrico na urina de trabalhadores expostos ao tolueno. *Rev. Bras. Saúde Ocup.*, v.25, p.45-57, 1999.
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicology Profile for Methylene Chloride. 2000. 313 p. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp14.pdf>. Acesso em: 03 abril 2007.
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicology Profile for Tetrachloroethylene. 1997. 318 p. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html#bookmark05>. Acesso em: 15 abril 2007.
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicology Profile for Carbon Tetrachloride. 2005a. 305p. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp82.html>. Acesso em: 19 abril 2007.
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicology Profile for Toluene. 2000. 357 p. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.pdf>. Acesso em: 03 abril 2007.
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicology Profile for Xylene. 2005b. 313 p. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.html>. Acesso em: 25 abril 2007.
- BARROCA, M.M.; SILVEIRA, J.N.; ALVAREZ LEITE, E.M. Influência da hidrólise ácida na quantificação de 2,5-hexanodiona em urina de indivíduos expostos ocupacionalmente ao n-hexano. *Rev. Bras. Cienc. Farm./J. Pharm. Sci.*, v.36, n.2, p.253-258, 2000.
- Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria n.º 34, de 20 dez. 2001. Disponível em: <http://www.farmacina.ufmg.br/lato/portariabenzeno.doc>. Acesso em: 01 fev. 2007.
- BRASIL. Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho do Ministério do Trabalho. Portaria n.º 14 de 20 dez. 1995. *Diário Oficial da União*, 22 dez. 1995.
- CERHR-NTP - CENTER FOR THE EVALUATION OF RISK TO HUMAN REPRODUCTION-NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. NTP-CERHR Monograph on the potencial reproductive and development effect of styrene. NIH Publication n. 06-4475, feb. 2006. Disponível em: <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/styrene/StyreneMono-www-a.pdf>. Acesso em: 29 mar.2007.
- CERHR-NTP - CENTER FOR THE EVALUATION OF RISK TO HUMAN REPRODUCTION-NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. NTP-CERHR Monograph on the potencial reproductive and development effect of methanol. NIH Publication N. 03-4478, sep. 2003. Disponível em: http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/methanol/Methanol_Monograph.pdf. Acesso em: 29 mar.2007.
- CHIU, W.A.; OKINO, M.S.; LIPSCOMB, J.C.; EVANS, M.A. Issues in the pharmacokinetics of Trichloroethylene and its metabolites. *Environ Health Perspect.* v.114, n.9, p.1450-1456, sep., 2006.
- COUTIN, M.X.; CARVALHO, L.R.F.; ARCURI, A.S.A. Avaliação dos métodos analíticos para determinação de metabólitos do benzeno como potenciais biomarcadores de exposição humana ao benzeno no ar. *Quim. Nova*, v.23, n.5, p.653-663, 2000.
- KIM, S.; VERMEULEN, R.; WAIDYANATHA, S.; JOHNSON, B.A.; LAN, Q.; ROTHMAN, N.; SMITH, M.T.; ZHANG, L.; LI, G.; SHEN, M.; YIN, S.; RAPPAPORT, S.M. Using urinary biomarkers to elucidate dose-related patterns of human benzene metabolism. *Carcinogenesis* v.27, n.4, p.772-781, 2006.
- LASH, L.H.; FISHER J.W.; LIPSCOMB, J.C.; PARKER, J.C. Metabolism of trichloroethylene. *Environ. Health Perspect.* v.108, suppl. 2, p.177-200, 2000.
- PAULA, F.C.S. Validação do ácido trans,trans-mucônico urinário como biomarcador de exposição ao benzeno. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia, UFMG. 2001.
- PEZZAGNO, G.; MAESTRI, L.; FIORENTINO, M.L. Trans,trans - muconic acid, a biological indicator to low levels of environmental benzene: some aspects of its specificity. *Am. J. Ind. Med.*, v.35, p.511-518, 1999.
- SALGADO, P.E.T.; MARONA, H.R.N. Informações gerais e ecotoxicológicas dos solventes clorados. Salvador: Centro de Recusos Ambientais-CRA. 2004. 510 p. (Serie Cadernos de Referência Ambiental: v. 15). Disponível em: http://www.seia.ba.gov.br/SGDIA/transarq/arquivos/Vej%20abaixo%20as%20Publica%C3%A7%C3%B5es%20Ambientais/Neama%20-%20Cadernos%20de%20Refer%C3%Aancia%20Ambienta/Arquivo/solventes_clorados.pdf. Acesso em: 02 abr. 2007.
- SILVILOTTI, M.; BURNS, M.; MACMARTIN, K.; BRENT, J. Pharmacokinetics of ethylene glycol and methanol during fomepizole therapy: results of the META trial. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, v.36, p.451-455, 1998.
- WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION IPCS: *Environmental Health Criteria 190 - Xylene*. Genebra, 1997.
- WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION IPCS: *Environmental Health Criteria 196 - Methanol*. Genebra, 1997.
- XU, H.; TANPHAICHITR, N.; FORKERT, P.G.; ANUPRIWAN, A.; WEERACHATYANUKUL, W.; RENAUD, V.; LEADER, A.; WADE, M.G. Exposure to Trichloroethylene and its metabolites causes impairment of sperm fertilizing ability in mice. *Toxicol. Sci.*, v.82, p.590-597, 2004.

PARTE 4

Toxicologia Social e Medicamentos

4.1.

Fármacos e Drogas que Causam Dependência

Regina Lucia de Moraes Moreau

SUMÁRIO

- | | |
|---|--|
| 1. Introdução | 7. Tolerância |
| 2. Classificação | 8. Mecanismos moleculares da dependência |
| 3. Farmacodependência e síndrome de abstinência | 8.1. CREB ("Cyclic-AMP Response-Element-Binding Protein") |
| 4. Usuário e dependente | 8.2. Δ FosB |
| 5. Sistema de recompensa | 9. Processos envolvidos no desenvolvimento da dependência em função do tempo |
| 5.1. Recompensa e dopamina mesolímbica | 10. Fatores de risco na dependência |
| 5.2. Mecanismo de atuação de fármacos/drogas no sistema mesolímbico | 11. Bibliografia |
| 6. Potencial de reforço de um fármaco | |
-

1. INTRODUÇÃO

A **Toxicologia Social** é a área da Toxicologia que estuda os efeitos nocivos decorrentes do uso não médico e nem terapêutico de fármacos ou drogas, causando danos não somente ao indivíduo, mas também à sociedade.

O uso não médico refere-se ao uso de um fármaco prescrito – seja obtido por prescrição ou por outra forma – de uma maneira e período de tempo diferentes da informada na prescrição ou para uma pessoa cujo fármaco não havia sido prescrito. É um termo genérico que engloba compostos lícitos e ilícitos e qualquer tipo de exposição, seja um uso ocasional, freqüente, nocivo ou compulsivo.

Por *fármaco* entende-se uma substância de estrutura química definida que, quando em contato ou introduzida em um sistema biológico, modifica uma ou mais de suas funções. *Droga* é a matéria-prima de origem mineral, vegetal ou animal que contém um ou mais fármacos. Assim, de acordo com estes conceitos, o etanol, a cocaína e o Δ^9 -THC são fármacos; a folha de coca e maconha são drogas.

A Toxicologia Social abrange fármacos e drogas cujos efeitos são largamente variáveis e afetam pessoas de todas as idades. Além da possibilidade do desenvolvimento da dependência, o uso dessas substâncias pode acarretar graves problemas de saúde incluindo AIDS, câncer e problemas cardíacos. Além da saúde debilitada, esta situação gera um custo elevado tanto ao indivíduo como à sociedade, sem contar com a associação com a criminalidade, a violência, a marginalidade e sua vinculação com crimes econômicos.

2. CLASSIFICAÇÃO

Os fármacos/drogas que causam dependência podem ser classificados em:

- Opiáceos: heroína, morfina, codeína;
- Estimulantes: cocaína, anfetamina, cafeína;
- Depressores do SNC: barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol e inalantes;
- Tabaco: nicotina;
- Cannabis: Δ^9 -THC;
- Psicodélicos (alucinógenos): LSD, psilocibina, mescalina.

Normalmente, utiliza-se a terminologia *drogas de abuso* para esses compostos; no entanto, deve-se atentar que também as drogas e os fármacos lícitos

(etanol, cafeína, tabaco) estão incluídos nessa classificação. A terminologia “álcool e drogas”, como são referidos muitas vezes, não é adequada, pois faz uma distinção entre substâncias lícitas e ilícitas; porém, ambas compartilham a propriedade de induzir dependência. Os termos *psicotrópicos* e *substâncias psicoativas*, etimologicamente significam que agem no SNC. No entanto, o ácido acetilsalicílico e os fenotiazínicos também agem nesse sistema e não são considerados fármacos de abuso. A característica comum entre essas substâncias, ou seja, o que as diferenciam de outras e que justifica sua classificação em um grupo específico é o fato de todas apresentarem um potencial para induzir dependência.

3. FARMACODEPENDÊNCIA E SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

As primeiras teorias da farmacodependência colocavam uma grande ênfase nos efeitos físicos da abstinência como um fator determinante da dependência, ou seja, quanto mais intensa a síndrome de abstinência maior seria o potencial do fármaco/droga de causar dependência. Era a chamada “dependência física”. Quando os sintomas de abstinência eram leves ou ausentes, tinha-se a crença que o fármaco/droga produzia “apenas” uma “dependência psicológica” e o perigo era minimizado. No entanto, nas últimas três décadas, avanços tecnológicos no campo da neurociência permitiram compreender melhor os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no desenvolvimento da farmacodependência, provocando uma mudança radical neste conceito.

A abstinência não deve ser confundida com o comportamento de dependência, pois são fenômenos independentes e os termos “dependência física” e “dependência psíquica” são inadequados para expressar o mecanismo envolvido.

Atualmente sabe-se que é possível ser dependente sem haver síndrome de abstinência e haver esta síndrome sem ocorrência da dependência. Por exemplo, é factível ser dependente à cocaína ou etanol mesmo sem experimentar sintomas de abstinência entre cada episódio de uso. Mesmo casos de dependentes que fizeram tratamento em clínicas de recuperação e já estão há muito tempo sem consumir fármacos/drogas, podem ter recaídas e este fato não está relacionado ao desconforto dos sintomas de abstinência, pois há muito tempo esses efeitos já se dissiparam. O inverso também é verdadeiro; o uso médico prolongado de morfina ou benzodiazepínicos pode provocar sintomas de abstinência na interrupção do uso; porém, os

pacientes não são considerados dependentes a esses fármacos, pois atravessam as reações de abstinência sem manifestar um comportamento compulsivo de consumo. Até mesmo outros medicamentos que não causam dependência podem apresentar sintomas de abstinência. Por exemplo, um paciente hipertensivo que mostra uma boa resposta terapêutica no tratamento com propranolol, um β -bloqueador; se a administração do fármaco for interrompida bruscamente, há um aumento temporário da pressão arterial, maior do que antes do início da medicação.

O cérebro e outros tecidos adaptam-se à presença continuada da droga ou fármaco, mobilizando progressivamente processos fisiológicos opostos às alterações causadas por elas, de forma a contrabalançar o efeito. É a chamada contra-adaptação às ações agonistas de drogas ou fármacos. Por exemplo, se o etanol, barbitúricos ou benzodiazepínicos causam uma depressão da excitabilidade neuronal, mudanças no fluxo de íons e prejuízo na liberação do neurotransmissor, a adaptação pode consistir de alterações na membrana celular que aumente a excitabilidade do neurônio, facilite o fluxo ativo e passivo de íons e libere o neurotransmissor. Essas alterações tendem a compensar o efeito do fármaco e produzir um estado funcional aparentemente normal durante a presença do mesmo (tolerância farmacodinâmica). Quando o fármaco é retirado, as mesmas alterações dão origem a uma hiperexcitabilidade (de rebote), porque já não são mais equilibradas pelo efeito do fármaco. A excitabilidade constitui, portanto, uma síndrome de abstinência, que pode variar desde sonolência, tremores e irritabilidade até alucinações e convulsões tônico-clônicas. As características particulares da síndrome de abstinência dependem das mudanças adaptativas induzidas pela droga ou fármaco que, por sua vez, dependem em parte de suas ações farmacológicas. Por exemplo, a morfina diminui a motilidade gastrointestinal e provoca miose; sua síndrome de abstinência provoca hipermotilidade intestinal, diarreia e midríase. A intensidade da reação de abstinência também guarda relação com o curso temporal da ação de droga ou fármaco. Um fármaco, por exemplo, que tem ação relativamente lenta e por tempo relativamente longo devido à sua distribuição vagarosa, alta ligação às proteínas plasmáticas e biotransformação ou excreção demorada, frequentemente dá origem a sintomas de abstinência menos intensos do que uma droga ou fármaco que age de maneira rápida, intensa e breve. Presumivelmente, a eliminação lenta do fármaco permite alguma medida de readaptação fisiológica enquanto sua concentração está decaindo.

Deve ser enfatizado que a tolerância e a síndrome de abstinência são fenômenos resultantes de adaptações fisiológicas reversíveis, que ocorrem como uma consequência natural da exposição a um fármaco/droga e que não implicam em dependência. Podem ser produzidos em animais de experimentação e em seres humanos que tomam certos medicamentos repetidamente. Esses sintomas por si só não implicam que o indivíduo está dependente. Até pacientes que tomam medicamentos por indicação médica apropriada e na dose correta podem mostrar tolerância ou síndrome de abstinência, quando a administração do fármaco é interrompida abruptamente.

Com relação ao termo dependência, atualmente tem sido definido como uma síndrome comportamental, caracterizada pela perda de controle (compulsão) sobre o consumo do fármaco/droga ("fissura") mesmo com intensos prejuízos individuais e sociais. O comportamento de dependência também produz alterações em sistemas neuronais específicos; porém, são mais persistentes e possivelmente irreversíveis. É considerada uma doença crônica, incurável e sujeita a recaída, até mesmo anos após a abstinência. Nesse respeito é comparável à hipertensão arterial, diabetes (dependentes de insulina) e asma.

4. USUÁRIO E DEPENDENTE

Nem todos os usuários de fármaco/drogas de abuso se tornam dependentes. Há uma grande diferença entre o usuário e o dependente. Indivíduos escolhem começar a usar fármaco/droga pelos mais diferentes motivos e, no início, esta é uma decisão voluntária. Mas há um ponto em que o usuário se torna dependente; esta fronteira não é nítida e varia conforme o indivíduo. É como se um interruptor fosse ligado no cérebro e a partir de então a pessoa se torna dependente. Nesse ponto, o usuário perde a capacidade voluntária de controlar o consumo. Assim, uma vez cruzada a linha invisível da dependência, a capacidade de retorno a um consumo ocasional ou controlado é definitivamente perdida pelo indivíduo.

Existe um conceito errôneo em acreditar que dependência é simplesmente um uso intensivo de fármaco/droga e que o dependente é um usuário que escolheu consumir muito. Até algum tempo atrás, a dependência era considerada um desvio de personalidade, próprio de pessoas fracas de caráter e com dificuldade para se relacionar socialmente. Mas a dependência não é uma questão de escolha, de vontade ou de moralidade. A dependência é uma doença onde o indivíduo é levado a um estado de uso compulsivo

do fármaco/droga, de maneira incontrolável. O dependente se isola do contato com a família, amigos, tem dificuldades no trabalho ou na escola, podendo se envolver com o crime e o sistema de justiça criminal. Para o dependente, a prioridade na vida passa a ser obter e usar fármaco/droga. A vontade é sempre maior que a prudência; por exemplo, essa compulsão supera até o medo de contrair doenças infecto-contagiosas e a contaminação pelo vírus HIV.

A Tabela 1 descreve os critérios diagnósticos segundo a Classificação Internacional de Doenças (10ª edição, CID-10) que é publicada pela Organização Mundial da Saúde. Para um indivíduo ser diagnosticado como dependente, deve apresentar três ou mais desses critérios, ocorrendo a qualquer momento no período de 12 meses. Esses critérios são semelhantes aos descritos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (4ª edição; DSM-IV) publicada pela Associação Norte-Americana de Psiquiatria.

Tabela 1. Síndrome de dependência* – Critérios diagnósticos segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

Forte desejo ou compulsão para consumo do fármaco/droga.
Dificuldades para controlar o comportamento de consumo (início, término ou dose).
Abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos em favor do uso; aumento do tempo necessário para obter, consumir ou recuperar-se de seu efeito.
Persistência do uso a despeito de clara evidência de conseqüências nocivas.
Evidência de tolerância: necessidade de aumento de dose para obtenção do efeito desejado ou diminuição marcante dos efeitos quando a dose é mantida.
Estado de abstinência ou consumo de fármaco/droga para alívio dos sintomas de abstinência.

* três ou mais critérios ocorrendo a qualquer momento no período de 12 meses

A dependência tem um componente genético significativo. É estimado que 40-60% da vulnerabilidade à dependência podem ser atribuídos a fatores genéticos. Filhos de alcoólicos mostram uma probabilidade maior de desenvolver alcoolismo, mesmo quando adotados ao nascimento por pais não alcoólicos. No entanto, é apenas um risco aumentado e não 100% de determinismo. Mesmo gêmeos idênticos que, obviamente, compartilham a mesma herança genética, não apresentam 100% de concordância quando um deles é alcoólico.

Alguns traços de personalidade pré-existentes distinguem aqueles que são propensos à dependência

daqueles que não são. Há um alto grau de correlação entre traços de personalidade conhecidos como de "busca de novidade" e "busca de sensação impulsiva". São indivíduos que buscam novidade, sensações intensas e estão dispostos a correr riscos físicos, sociais, legais e financeiros por causa dessas experiências, combinado com impulsividade.

O adolescente tem maior propensão a se tornar dependente e é justo na adolescência que geralmente ocorre o primeiro contato com os fármacos ou drogas de abuso. Este fato se deve, muito provavelmente, ao comportamento de "busca de novidade" tipicamente observado em adolescentes. Estudos pré-clínicos indicam que as neuroadaptações que ocorrem em adolescentes expostos à nicotina e canabinóides são diferentes daquelas que ocorrem durante a fase adulta. Outras pesquisas estão sendo realizadas no sentido de comprovar se essa sensibilidade se estende a outros fármacos de abuso e se esse fenômeno estaria envolvido com uma maior vulnerabilidade à dependência em indivíduos que se expõem a etanol, nicotina e maconha precocemente na vida.

Indivíduos que sofrem de uma variedade de transtornos, tais como depressão, ansiedade e esquizofrenia têm uma probabilidade maior de se exporem às drogas ou fármacos de abuso e desenvolverem dependência. Similarmente, usuários de fármacos/drogas de abuso e dependentes têm maior prevalência de doenças mentais do que o resto da população. Essas comorbidades provavelmente refletem a interação entre fatores ambientais, genéticos e neurobiológicos que influenciam a exposição a fármacos ou drogas de abuso e doenças mentais. Comorbidades podem emergir, algumas vezes, quando indivíduos afligidos por um transtorno mental, como depressão e esquizofrenia, tentam se automedicar e usam nicotina e etanol. Uma interpretação mais controvertida, da qual ainda não há suficiente evidência, é a possibilidade de que uma exposição precoce a certas drogas ou fármacos de abuso pode aumentar a vulnerabilidade a outras doenças mentais, particularmente naqueles genótipos que confere susceptibilidade aumentada.

Dentre os fatores ambientais que influenciam o desenvolvimento da dependência, a disponibilidade do fármaco/droga de abuso é o mais evidente, pois é fato que quanto maior a disponibilidade, maior o grau de dependência da população. Classes socioeconômicas menos favorecidas e um precário suporte dos pais são outros dois fatores consistentes associados à propensão pela auto-administração. Os estresses agudo e crônico contribuem com a liberação

intensa de glicocorticóides, que são conhecidos por aumentarem a sensibilidade do núcleo acumbens ao abuso de fármacos/drogas, porque facilita a liberação da dopamina nesta região.

5. SISTEMA DE RECOMPENSA

5.1. Recompensa e dopamina mesolímbica

Olds iniciou a moderna compreensão dos mecanismos de reforço cerebral em 1954. Quando era dada a oportunidade a roedores de acionar um estimulador que veiculava uma corrente elétrica de baixa intensidade capaz de estimular quase fisiologicamente várias regiões cerebrais, o animal se auto-estimulava com frequência variável, dependendo da localização do eletrodo. Foram encontradas áreas específicas em que o animal persistia por mais tempo a auto-estimulação, geralmente com exclusão de quaisquer outros comportamentos. Quando o animal aprendia a associar o movimento da alavanca com a estimulação elétrica nessas zonas específicas, continuava acionando o estimulador milhares de vezes em uma hora até o seu completo esgotamento. Outro exemplo é o fato do animal ser capaz de atravessar uma chapa eletrificada, levando um choque considerável, só para poder se auto-estimular; esta situação detinha rato em jejum de 24 horas com estímulo de alimento do outro lado. A auto-estimulação era prioritária em relação à alimentação e à atividade sexual.

Mapeou-se assim, no cérebro do rato, as chamadas "zonas de recompensa", tendo em vista que o efeito de sua estimulação sobre o comportamento se assemelha ao de recompensas naturais, como o alimento ou a água, oferecidos a um animal privado destas necessidades fisiológicas.

Outros autores confirmaram os resultados de Olds em seres humanos, demonstrando que indivíduos podem similarmente se auto-administrar estímulos elétricos a áreas específicas no cérebro relacionadas às sensações de prazer.

A natureza, no decurso da evolução, dotou o cérebro de mamíferos de um sistema dominante de recompensa cuja função tem sido assegurar a sobrevivência do indivíduo e espécie. As recompensas naturais (alimento, água, sexo, maternidade) imprimem na memória cerebral como um acontecimento feliz, fonte de reforço para que o indivíduo repita determinada ação (busca de alimentos e da atividade sexual; atividades dominantes em animais). Evita-se que diversas atividades vitais se tornem aborrecidas. As recompensas naturais funcionam como reforçadores naturais (repetição do comportamento).

Nas décadas subseqüentes, as estruturas cerebrais, as vias neuronais e neurotransmissores implicados na experiência da recompensa e reforço foram melhor compreendidos. O sistema mesolímbico dopaminérgico, em particular, foi identificado como um componente chave para o circuito de recompensa. Essa via inclui os neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (ATV) com projeções especialmente no núcleo acumbens (NAc), mas também na amígdala, hipocampo, córtex frontal e *pallidum* ventral. Dentre essas estruturas, as que projetam ao NAc formam o núcleo central do sistema de recompensa.

A experiência de recompensa é acompanhada pela ativação da via mesolímbica dopaminérgica. Estimulação elétrica, recompensas naturais como alimento e sexo, bem como quase todas drogas/fármacos de abuso convergem para um circuito comum no sistema límbico cerebral, produzindo liberação de dopamina (DA) no NAc.

O que caracteriza o uso de drogas ou fármacos de abuso é o fato deles, por qualquer que seja o motivo, trazerem uma recompensa para o usuário, seja por produzir sensações de prazer, aliviar tensões ou ainda, alterar de uma forma considerada agradável, o humor e a percepção. Devido à recompensa, os efeitos de drogas ou fármacos podem funcionar como reforçadores, ou seja, motivar por si mesmo um comportamento de auto-administração desses produtos.

Portanto, sem ser determinantes, as propriedades gratificantes de fármacos/drogas facilitam a instalação da dependência, pelo menos por duas razões:

- a recompensa obtida pelo uso de fármacos/drogas promove a auto-administração, condição necessária para uma exposição repetida dos mesmos;
- as propriedades gratificantes são necessárias para aumentar o valor motivacional dos fármacos/drogas e os estímulos associados com estas. Por exemplo, o entorno de onde são consumidas, a presença de vendedores ou companheiros de uso, a visão dos acessórios utilizados para consumi-las, como espelhos, folhas de alumínio e seringas, podem fortalecer o comportamento compulsivo que provoca a dependência.

As drogas ou os fármacos de abuso diferem dos reforçadores convencionais, uma vez seus efeitos estimulantes sobre a liberação de DA no NAc são significativamente maiores do que os reforçadores naturais. Os alimentos aumentam em 45% os níveis de dopamina no NAc, ao passo que a anfetamina e a cocaína elevam esses níveis em 500%. O sistema mesolímbico

dopaminérgico reforça o comportamento e sinais associados com os estímulos cruciais para a sobrevivência, como alimentação e reprodução. Como drogas ou fármacos de abuso também ativam esse circuito de forma poderosa e confiável, o comportamento de consumi-los e os estímulos associados ficam registrados no cérebro como de importância crucial. A estimulação repetitiva e profunda da transmissão de dopamina induzida por drogas ou fármacos de abuso no NAc reforça anormalmente as associações estímulo-droga/fármaco.

5.2. Mecanismo de atuação de fármacos/ drogas no sistema mesolímbico

A via ATV-NAc é um dos mais importantes substratos para os efeitos de recompensa a curto prazo para os fármacos/drogas de abuso e pesquisas, nessas últimas décadas, têm delineado como cada fármaco, a despeito de seus distintos mecanismos de ação, convergem sobre a ATV e NAc, com efeitos funcionais comuns (Fig.1).

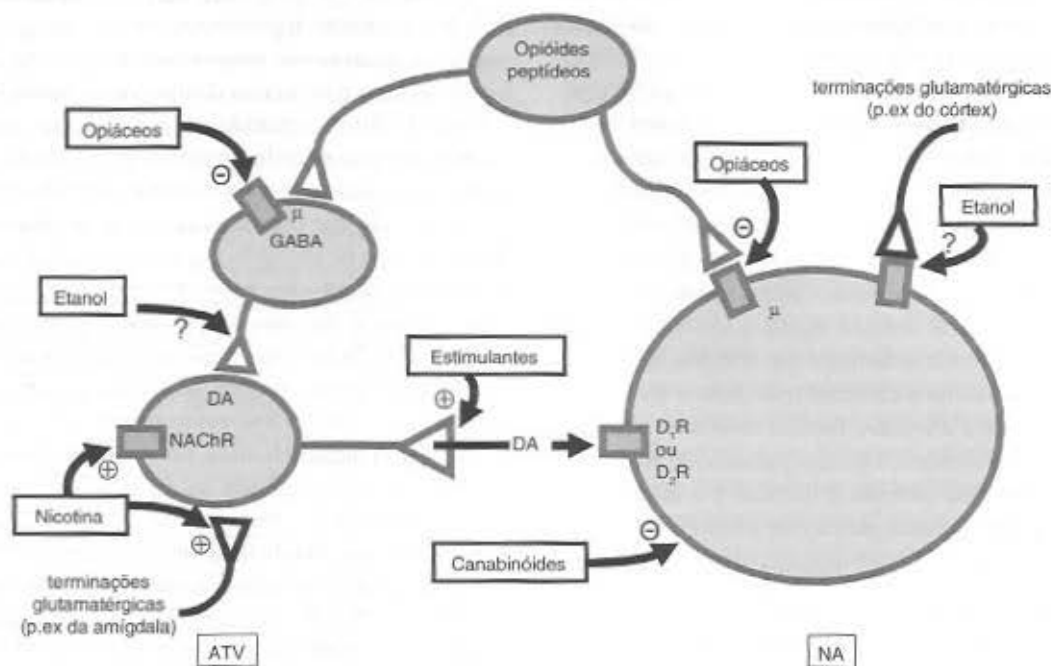


Figura 1. Esquema simplificado das ações agudas dos fármacos de abuso convergindo sobre o circuito comum da área tegmental ventral-núcleo accumbens (ATV-NAc). DA, dopamina; D1R, D2R, receptores da dopamina; NACHR, Receptores colinérgicos nicotínicos; μ , receptor opióide.

Estimulantes aumentam diretamente a transmissão dopaminérgica no NAc. A cocaína inibe a recaptura de DA, o que prolonga os efeitos da DA liberada e a anfetamina, além de inibir a recaptura de DA, também aumenta sua liberação no terminal sináptico. Estudos neuroquímicos, usando microdiálise *in vivo*, confirmam que a DA é liberada no NAc durante a auto-administração intravenosa de cocaína.

Opiáceos fazem o mesmo indiretamente: eles inibem os interneurônios GABAérgicos na ATV, que expressam receptores opióides μ que, por sua vez, desinibem os neurônios dopaminérgicos na ATV; dessa forma aumentam, indiretamente, a liberação de DA no NAc. Em adição, os opiáceos também estimulam diretamente os receptores opióides expressos pelo NAc, produzindo recompensa de uma maneira independente de dopamina.

As ações de outros fármacos permanecem ainda sob especulação. A nicotina parece ativar diretamente os receptores colinérgicos nicotínicos na ATV, causando a liberação de dopamina e, indiretamente, via estimulação de seus receptores nas terminações glutamatérgicas que inervam as células de dopamina. O etanol, estimulando a função do receptor GABA $_A$, pode inibir os terminais GABAérgicos na ATV e, assim, desinibir os neurônios dopaminérgicos na ATV. Pode similarmente inibir as terminações glutamatérgicas que inervam os neurônios no NAc, liberando dopamina. Os mecanismos para os canabinóides parecem complexos e envolvem a ativação dos receptores CB1 nas terminações GABAérgicas e glutamatérgicas no NAc (não ilustrado na Fig.1) e nos próprios neurônios do NAc.

6. POTENCIAL DE REFORÇO DE UM FÁRMACO

A capacidade de um fármaco gerar a auto-administração repetida sem a necessidade de outros mecanismos externos de indução (personalidade, psicopatologia preexistente, situação socioeconômica e pressão dos companheiros de grupo) é chamada de potencial de reforço ou potencial de induzir farmacodependência.

Os fármacos variam em sua capacidade de produzir efeitos gratificantes; aqueles que produzem de maneira mais rápida e intensa são maiores reforçadores, pois estimulam uma auto-administração repetida. Quanto maior a capacidade de reforço de um fármaco, maior a probabilidade dele ser auto-administrado e induzir a dependência. As propriedades reforçadoras de um fármaco podem ser medidas em animais, tais como ratos e macacos, por meio da implantação de um cateter intravenoso conectado a uma bomba de infusão ligada a um reservatório, onde se encontra o fármaco em solução. Quando o animal pressiona a alavanca que fecha o circuito da bomba, esta é ativada e fornece uma dose pré-estabelecida do fármaco. Um equipamento de programação automática controla o número e o intervalo de pressões da alavanca para ativar a bomba.

A cocaína, heroína, morfina e nicotina são os fármacos com maior potencial de reforço, seguido pela anfetamina, etanol, solventes e barbitúricos. Os benzodiazepínicos, a metaqualona e a glutetímida fornecem uma resposta moderada. Os canabinóides (Δ^9 -THC) apresentam um potencial de reforço fraco. O LSD e a mescalina são aversivos; depois de experimentar os seus efeitos, o animal não mantém a auto-administração.

Em geral, os fármacos auto-administrados pelo animal também são auto-administrados por seres humanos. Entretanto, nem todos os fármacos auto-administrados pelo homem também o são pelos animais, como por exemplo, o LSD. Isso provavelmente reflete a importância de outros fatores, inteiramente independentes dos efeitos farmacológicos dos fármacos, quando estes são auto-administrados por seres humanos.

Quanto mais rapidamente um fármaco produzir os seus efeitos reforçadores, maiores são as chances de originar um comportamento de consumo repetido comparado a um outro fármaco que apresente um início lento de ação. Desse modo, a cocaína e a heroína têm um potencial mais alto de gerar farma-

codependência do que outros, como a metadona e o fenobarbital, pois estes demoram mais tempo para produzir efeitos centrais.

A via de administração também exerce um efeito importante sobre a velocidade de reforço. Um fármaco administrado por via intravenosa, por ser injetado diretamente na circulação, atinge o cérebro com rapidez. Fármacos administrados por via pulmonar, como a nicotina e o Δ -THC são inalados diretamente para os pulmões, alcançando facilmente a circulação e o cérebro. A intensidade de efeito de fármacos inalados é apenas ligeiramente menor comparado com a via intravenosa, porque uma fração é perdida e exalada com o resto dos componentes da fumaça. O efeito do fármaco quando administrado por via intranasal, ou seja, quando é aspirado pelas narinas, da forma como geralmente a cocaína é utilizada, é menos intenso do que por via intravenosa ou pulmonar devido à etapa de absorção nas mucosas nasais antes de atingir a circulação. A via oral é a mais lenta de todas porque o fármaco não somente demora para atingir a circulação como também começa a ser biotransformado pelas enzimas no estômago, intestino e fígado antes de ser absorvido (efeito de primeira passagem). A metanfetamina, por exemplo, pode ser fumada, aspirada, ingerida ou injetada via intravenosa. Se o fármaco é fumado ou injetado, o usuário sente quase que imediatamente um intenso "rush" que dura poucos minutos. Aspirar metanfetamina produz sensações de euforia dentro de 3 a 5 minutos, enquanto que, pela via oral este tempo é de 15 a 20 minutos; além disso, esses efeitos não são tão intensos quanto por via intravenosa ou pulmonar.

7. TOLERÂNCIA

Muitos fármacos/drogas, quando consumidos repetidamente, dão origem ao fenômeno de tolerância, ou seja, ocorre diminuição no efeito do fármaco/droga a despeito da dose ser mantida ou torna-se necessário um aumento de dose para alcançar-se o mesmo grau de efeito. Existem vários tipos de tolerância:

Tolerância inata ou natural: refere-se à sensibilidade determinada geneticamente (ou falta de sensibilidade) a um fármaco/droga que é observada a primeira vez que o mesmo é administrado. Isso significa que o organismo já nasce com um potencial de tolerância predeterminado. Polimorfismo de genes que codificam enzimas envolvidas na absorção, metabolismo e excreção e respostas mediadas por receptor pode contribuir em graus diferentes de reforço ou euforia observado entre os indivíduos.

Tolerância farmacodinâmica: refere-se à necessidade de doses maiores de fármacos/drogas no sítio de ação para obtenção de efeitos de mesma intensidade e duração que os obtidos originalmente devido às alterações adaptativas dos sistemas afetados por esses agentes. Por exemplo, alterações induzidas pelo fármaco/droga na densidade ou eficiência do receptor.

Tolerância farmacodinâmica aguda ou taquifilaxia: é a tolerância farmacodinâmica que se desenvolve rapidamente com doses repetidas em uma única ocasião, tais como em um "binge" onde o usuário administra uma excessiva quantidade de fármaco/droga em um período curto de tempo. Por exemplo, a cocaína geralmente é usada como em um "binge", com doses repetidas dentre 1 hora a muitas horas. Há um decréscimo na resposta nas doses subsequentes durante o "binge".

Tolerância metabólica, farmacocinética ou disposicional: resulta de alterações nas propriedades farmacocinéticas do agente, no organismo, após administração repetida, de forma que apenas concentrações reduzidas estão presentes no sangue e, subsequentemente, nos sítios de ação. É consequência da indução de sistemas existentes no fígado, principalmente do citocromo P-450 (CYP). Como resultado, torna-se necessário administrar uma dose maior para manter a concentração eficaz de droga ou fármaco no sangue e cérebro pelo mesmo período de tempo. Por exemplo, barbitúricos induzem a produção de maiores níveis de enzimas hepáticas, estimulando sua própria biotransformação, com menores níveis plasmáticos e redução de seus efeitos.

Sensibilização ou tolerância reversa: refere-se a um aumento da resposta ao efeito de um fármaco ou droga após administração repetida do mesmo (a). A maioria dos estudos de laboratório demonstra que a administração repetida de fármacos/drogas de abuso pode produzir sensibilização do sistema mesolímbico dopaminérgico. Esses estudos estão relacionados com duas medidas: níveis de dopamina e seus metabólitos no NAc e as medidas dos efeitos ativadores-psicomotores dos fármacos/drogas, como sua capacidade para aumentar a atividade de locomoção em animais de laboratório. Os estudos sobre os efeitos ativadores-psicomotores dos fármacos/drogas são relevantes na dependência porque o sistema mesolímbico dopaminérgico controla a locomoção e o comportamento e a locomoção é uma variável comportamental facilmente observável da função do NAc. Existem consideráveis evidências que a administração intermitente e repetida de substâncias esti-

mulantes psicomotoras produz um incremento progressivo em seus efeitos ativadores psicomotores. A sensibilização psicomotora da anfetamina, cocaína, metilfenidato, fencanfamina, morfina, fenciclidina, *ecstasy*, nicotina e etanol já foi demonstrada. A sensibilização é marcadamente persistente e os animais sensibilizados podem permanecer hipersensíveis aos efeitos ativadores psicomotores dos fármacos/drogas durante meses e mesmo anos.

Tolerância cruzada: fenômeno em que um indivíduo tolerante a um determinado fármaco ou droga, exibe tolerância a outro. A tolerância cruzada pode ser farmacodinâmica ou metabólica. No primeiro caso, as propriedades farmacológicas são semelhantes entre os fármacos. Se dois fármacos causam efeitos farmacológicos devido a mecanismos similares, as possíveis alterações adaptativas que surgem do uso de um deles, também irá conferir tolerância ao outro. Desse modo, aqueles que desenvolvem tolerância para o etanol, o fazem também para os barbitúricos e benzodiazepínicos (depressores do SNC). O LSD possui tolerância cruzada com a psilocibina e a mescalina, estando esse mesmo fenômeno presente entre a morfina e os opiáceos sintéticos (meperidina) e semi-sintéticos (heroína). Com relação à tolerância cruzada metabólica, como sistemas enzimáticos do citocromo P-450 atuam sobre uma variedade de compostos, a indução causada por um fármaco aumenta a velocidade de biotransformação de uma série de substâncias que nunca haviam sido administradas. Indivíduos tolerantes ao etanol biotransformam mais rapidamente os barbitúricos e, consequentemente, são mais tolerantes a eles. Indivíduos tolerantes ao etanol também são tolerantes aos anestésicos gerais inalados (éter, clorofórmio, halotano). Assim, no caso de etanol, barbitúricos e outros depressores, dois mecanismos independentes (tolerância metabólica e farmacodinâmica) contribuem para a menor intensidade e menor duração da resposta a uma dada dose do fármaco.

Tolerância condicionada (tolerância ambiente-específica): é um mecanismo aprendido que se desenvolve se o fármaco ou droga é sempre administrado na presença de um estímulo ambiental específico (odor da preparação da droga, visão da seringa etc.). Esses estímulos sinalizam a presença do fármaco/droga e as adaptações fisiológicas no organismo do usuário começam a ocorrer mesmo antes da substância alcançar o seu sítio de ação. Se o fármaco/droga é sempre precedido do mesmo estímulo, a resposta adaptativa pode ser aprendida e este fato previne a manifestação total dos efeitos da substância (tolerância). Esse mecanismo de tolerância con-

dicionada segue o princípio de Pavlov e resulta em uma tolerância ao fármaco/droga nas circunstâncias onde a substância é "esperada". Quando a mesma é recebida em uma situação "inesperada", a tolerância é reduzida e os efeitos são aumentados. Dessa forma, os estímulos ambientais transformam-se em estímulos condicionados; produzem tolerância mais rapidamente como resposta condicionada.

8. MECANISMOS MOLECULARES DA DEPENDÊNCIA

As anormalidades comportamentais caracterizadas pela dependência, como perda de controle e compulsão, desenvolvem-se gradual e progressivamente durante o decurso de exposições repetidas a uma droga ou fármaco de abuso e podem persistir por meses ou anos após a descontinuação do uso. Como resultado, a dependência pode ser considerada uma forma de plasticidade neural induzida pela droga/fármaco. A estabilidade das anormalidades comportamentais que caracterizam a dependência indica que a expressão gênica pode estar envolvida nesse processo. Sendo assim, a exposição repetida de uma droga/fármaco de abuso altera a quantidade e mesmo os tipos de genes expressos em determinadas regiões do cérebro, com conseqüentes mudanças nas proteínas sintetizadas. Uma vez que essas proteínas afetam a função dos neurônios, tais modificações se manifestam, em última instância, em alterações de comportamento de um indivíduo.

Dentre os muitos mecanismos pelos quais uma exposição repetida a uma droga/fármaco de abuso pode alterar a expressão gênica no cérebro, o melhor compreendido é a regulação da transcrição gênica. A transcrição e expressão de genes nos neurônios são regulados por numerosos fatores de transcrição, que são proteínas nucleares que se ligam a regiões de certos genes para aumentar ou diminuir sua expressão. Os genes neurais são regulados por centenas de tipos de fatores de transcrição; dois, entretanto, estão particularmente implicados na dependência: CREB e Δ FosB. Esse foco nos fatores de transcrição é baseado na noção de que alterações induzidas por fármacos de abuso no âmbito da expressão gênica poderiam explicar a estabilidade das anormalidades comportamentais associadas com a dependência.

8.1. CREB ("Cyclic-AMP Response-Element-Binding Protein")

CREB é um fator de transcrição que se liga a uma região CRE (elemento de resposta ao AMPc) no DNA,

promovendo aumento ou diminuição na velocidade de certas transcrições gênicas. A típica seqüência de eventos pode ser simplificada da seguinte maneira: um sinal chega à superfície da célula, ativa o correspondente receptor, que leva à produção de um segundo mensageiro, como o AMPc ou Ca^{2+} que, por sua vez, ativa a proteína quinase. Essa se mobiliza até o núcleo da célula onde ativa a proteína CREB por fosforilação; a CREB fosforilada se liga nos sítios CRE e interage com a proteína CBP (proteína de ligação da CREB) que estimula o complexo de transcrição basal.

No cérebro, a CREB tem sido implicada em múltiplos fenômenos como o aprendizado e memória, depressão e respostas a estímulos emocionais. A administração de muitos fármacos ou drogas de abuso estimula a via do AMPc que, por sua vez, ativa a CREB no NAc. Os efeitos da estimulação da via do AMPc e CREB no NAc são mediadas parcialmente pelo peptídeo opióide dinorfina que é expresso no NAc. A dinorfina causa disforia por diminuir a liberação de dopamina no NAc. Essa ação sugere que a ativação da CREB induzida pelo fármaco/droga no NAc representa uma adaptação homeostática negativa na qual há uma diminuição da sensibilidade individual a uma subsequente exposição à substância. Desta forma, a ativação da CREB poderia mediar uma forma de tolerância aos efeitos gratificantes do fármaco/droga de abuso. A regulação da via do AMPc, CREB e dinorfina são relativamente de curta duração e reverterem ao normal dentro de dias ou uma semana após interrupção de uso do fármaco/droga. Como resultado, tais alterações podem contribuir ao estado emocional negativo durante a primeira fase de abstinência, mas não mediam diretamente as anormalidades comportamentais mais estáveis associadas com a dependência que fazem os dependentes voltarem ao uso de fármaco/droga (recaída) mesmo depois de anos ou décadas de abstinência.

8.2. Δ FosB

A Δ FosB é um membro da família Fos de fatores de transcrição. A administração aguda de vários tipos de drogas ou fármacos de abuso causa uma indução rápida (1-4 h) de vários membros da família Fos (p.ex., c-Fos, FosB, Fra-1, Fra-2) no NAc. Essa indução é temporária, permanece de 4 a 12 horas após a administração da droga/fármaco, devido à instabilidade dessas proteínas e seus mRNAs.

Em contraste, as isoformas de Δ FosB são as únicas dentre essas proteínas que são levemente induzidas, após uma exposição aguda da droga/fármaco de abuso. Entretanto, essas isoformas de Δ FosB começam a se acumular com repetidas exposições

MINUTOS	HORAS	DIAS	ANOS
	EXPOSIÇÃO AGUDA	EXPOSIÇÃO CRÔNICA	
• Recompensa, reforço		• Tolerância	
• Aumento da dopamina mesolímbica		• Sensibilização	
• Busca do fármaco/droga pelo prazer		• Dependência	
		• Ativação do AMPc	
		• Aumento da CREB	
		• Aumento da Δ fosB	
		A administração repetida do fármaco/droga produz adaptações nos sistemas neurais tornando-os hipersensíveis.	
		A mesma substância pode levar tanto à tolerância quanto à sensibilização.	
		A atividade de CREB fica alta e a tolerância prevalece: durante vários dias, o usuário precisa de maiores quantidades do fármaco/droga para acionar o circuito de recompensa	
	ABSTINÊNCIA A CURTO PRAZO	ABSTINÊNCIA A LONGO PRAZO	
	• Atividade da CREB diminui	• Ânsia pelo fármaco/droga ("fissura")	
	• hiperexcitabilidade de rebote	• Susceptibilidade a recaídas	
	• Síndrome de abstinência	• Níveis de Δ fosB permanecem elevados	
		• A tolerância regride e a sensibilização predomina	
		A sensibilização induz a um estado de "forte desejo pelo fármaco/droga", que pode ser dissociado do "prazer".	
		Acredita-se que o tornar-se dependente está estreitamente relacionado com o fenômeno da sensibilização	

10. FATORES DE RISCO NA DEPENDÊNCIA

A dependência é uma complexa doença cerebral. A prevenção à dependência e seu tratamento requer efetivamente a compreensão de fatores biológicos, genéticos, sociais, psicológicos e ambientais que predisõem os indivíduos à dependência (Fig. 2).



Figura 2. Fatores de risco na dependência.

11. BIBLIOGRAFIA

- ADENOFF, B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv. Rev. Psychiatry*, v.12, n.6, p.305-120, 2004.
- HIROI, N.; AGATSUMA, S. Genetic susceptibility to substance dependence. *Mol. Psychiatry*, v.10, p.336-344, 2005.
- HYMAN, S.E.; MALENKA, R.C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neurosci.*, v.2, p.695-703, 2001.
- HYMAN, S.E.; MALENKA, R.C.; NESTLER, E.J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, v.29, p.565-598, 2006.
- NESTLER, E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neurosci.*, v.8, n.11, p.1445-1449, 2005.
- NESTLER, E.J. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, v.47, p.24-32, 2004.
- NESTLER, E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neurosci.*, v.2, p.119-128, 2001.
- NESTLER, E.J.; AGHAJANIAN, G.K. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, v.278, p.58-63, 1997.
- O'BRIEN, C.P. Drug addiction and drug abuse. In: GOODMAN & GILMAN's *The pharmacologic basis of therapeutics*. 9.ed. New York: McGraw-Hill, p.557-577, 1996.
- SPANAGEL, R.; HEILIG, M. Addiction and its brain science. *Addiction*, v.100, p.1813-1822, 2005.
- VOLKOW, N.; LI, T.K. The neuroscience of addiction. *Nature Neurosci.*, v.8, n.11, p.1429-1430, 2005.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*, 2004.

Opiáceos e Opióides

*Georgino Honorato de Oliveira e
Márcia Maria de Almeida Camargo*

SUMÁRIO

- | | |
|--|---------------------|
| 1. Introdução | 10. Propoxifeno |
| 2. Padrões de uso | 11. Nalbufina |
| 3. Tolerância | 12. Butorfanol |
| 4. Dependência | 13. Meperidina |
| 4.1. Mecanismos de ação | 14. Tramadol |
| 4.2. Mecanismos moleculares relacionados com os fenômenos de neuroadaptação aos opióides | 15. Dextrometorfano |
| 5. Morfina | 16. Metadona |
| 6. Codeína | 17. Naloxona |
| 7. Heroína | 18. LAAM |
| 8. Pentazocina | 19. Buprenorfina |
| 9. Fentanil | 20. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

Opiáceos são substâncias naturais contidas no ópio como morfina, codeína e tebaina, incluindo alguns derivados semi-sintéticos como heroína, hidromorfona, oxicodona e hidrocodona. O termo opióide é uma denominação mais ampla, referindo-se a todos os compostos relacionados ao ópio, tanto aqueles de origem natural como aqueles de origem sintética como meperidina, pentazocina e propoxifeno. Seus efeitos assemelham-se aos dos peptídeos opióides endógenos, endorfinas e encefalinas, que são os ligantes naturais dos receptores opióides.

O termo narcótico originalmente era relacionado com qualquer substância que induzisse ao sono, mas com o passar do tempo tornou-se associado aos opióides, ou a qualquer substância capaz de levar ao abuso ou vício.

O ópio é obtido do exsudato leitoso da incisão de cápsulas imaturas contendo sementes da papoula, cujo nome científico é *Papaver somniferum* L., uma planta nativa da Ásia Menor. Seu suco leitoso é secado ao ar livre formando uma massa gomosa de cor marrom e que, em seguida, é pulverizada para produzir o ópio contendo considerável quantidade de alcalóides.

O conhecimento das propriedades terapêuticas e euforizantes do ópio se perde na obscuridade dos tempos e admite-se que tenha sido utilizado pelos sumerianos, antigos povos da Babilônia em meados do 4º milênio a.C. No entanto, foram os gregos que mais difundiram as propriedades do vegetal. Homero conta na Odisseia que Helena oferece a Telêmaco um filtro capaz de aliviar as dores e levar ao esquecimento. Assim, o ópio na Grécia era dedicado a vários deuses como Hypnos (deus do sono), Morfeu (deus dos sonhos) e Thanatos (deus da morte).

Os conhecimentos das propriedades terapêuticas do ópio no combate à dor e à diarreia, chegaram até os médicos árabes, e acredita-se que os comerciantes árabes, agindo como intermediários, muito contribuíram para a difusão de seu uso no Ocidente, às margens do Mediterrâneo, e no lado oriental até a China.

Apesar do uso milenar do ópio, foi apenas no século XIX (1803) que um farmacêutico alemão, Friedrich Sertürner, isolou o primeiro alcalóide do ópio, o qual denominou morfina. A heroína, como um produto semi-sintético derivado da morfina, foi sintetizada por Dresser em 1874 na Universidade de Berlim e recebeu esse nome, derivado da palavra alemã "heroisch", que significa enérgico, potente. A partir daí, surgiram vários derivados semi-sintéticos como a dionina, dilaudid e outros. Em meados do

século XIX o uso de alcalóides puros começou a se propagar pelo mundo ao invés das preparações brutas de ópio.

2. PADRÕES DE USO

Para produzir efeitos euforizantes e analgésicos, o ópio costuma ser usado sob a forma de goma de mascar ou de solução. Pode também ser fumado em cachimbos especiais para obtenção de efeitos euforizantes; essa forma de uso popularizou-se no Oriente por volta do século XVIII, causando grandes danos sociais e facilitando a colonização de países como a China e a Índia pelas potências ocidentais.

Nos Estados Unidos da América (EUA), o problema do vício acentuou-se pelo afluxo de trabalhadores imigrantes chineses, fumadores de ópio, pelo emprego generalizado da morfina nos soldados feridos na guerra civil e pela disponibilidade irrestrita da droga. Os fármacos utilizados para o tratamento das complicações mais comuns como diarreia, tosse, dores em geral e também os sedativos e calmantes para crianças continham ópio, seus alcalóides ou derivados.

Em 1960, o número de mortes por superdose de narcóticos nos EUA foi de 300 e subiu para 1.000 em 1970. Em 1991, o número de emergências e internações por drogas nos EUA atingiu um total de 398.349, sendo a heroína responsável por 37.185 casos, ou seja 9,3%. Durante os últimos 10 anos, a prevalência do vírus HIV, hepatite B e C e tuberculose aumentou dramaticamente entre os usuários de ópio pela via intravenosa. De 1991 a 1995, nas principais áreas metropolitanas, o número anual de chamadas de emergência relacionadas com ópio aumentou de 36.000 para 76.000 e o número de mortes de 2.300 para 4.000. Ultimamente, estima-se que há nos EUA 600.000 dependentes de opiáceos e deste total, aproximadamente 115.000 estão sob tratamento com metadona. O abuso de analgésicos opióides é muito comum e, em 2005, 9,5% dos adolescentes americanos da última série do colegial entrevistados usaram Vicodin e 5,5% usaram OxyContin no ano anterior. De 2000 a 2006, foram apreendidas quase cinco toneladas de heroína e entre os anos de 2000 e 2002 houve notificação de 464 mortes por superdose de morfina, conforme informações do Drug Enforcement Administration (DEA) nos EUA.

No Brasil, de 1960 a 1970, de um total de 3.071 internações, os opiáceos foram responsáveis por 64 casos, ou seja, 2% dos casos. Deve ser ressaltado que esses dados brasileiros não refletem, nem de longe, o número de usuários de opiáceos e outras drogas,

muito menos o número de pessoas que deveriam ser internadas por este tipo de problema.

Em 2004, uma pesquisa efetuada em 27 capitais brasileiras pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicótropas (CEBRID), apresentando um questionário entre 48.155 estudantes do ensino fundamental e médio, informou o uso de opiáceos por 0,3% dos estudantes pesquisados.

O início da dependência a opiáceos pode se dar de duas formas principais. Na primeira, mais rara, o indivíduo toma contacto com a droga por intermédio de receita médica e persiste no seu uso, mesmo após a cura da doença que motivou a prescrição, tentando convencer os médicos de que ainda necessita dela. Na segunda, mais freqüente, o início ocorre por imitação ou por pressão de companheiros que já são usuários ilegais. O opiáceo de escolha atualmente é a heroína administrada por via intravenosa. Dentro desse contexto, várias são as razões alegadas para se iniciar o uso da droga e segundo Murad, em 1975, a curiosidade é um fator importantíssimo, aliada à disponibilidade e à possibilidade da auto-administração. Isso explica porque os médicos e enfermeiros tornam-se dependentes de drogas, em maior proporção que outros profissionais.

3. TOLERÂNCIA

As doses utilizadas por usuários ilegais são muito difíceis de se precisar, em função de vários fatores como o efeito esperado, a experiência do usuário com aquela droga e mesmo o seu grau de pureza. Em 1978, nas ruas de algumas cidades dos EUA, já se apreendeu droga vendida como heroína, na qual sua porcentagem só atingia 2%, o que não ocorre normalmente; porém dificilmente encontram-se nas ruas drogas com 98% de heroína.

Com o uso crônico da droga, desenvolve-se acentuada tolerância e doses cada vez maiores são necessárias para se conseguir euforia e bem-estar. A tolerância é seletiva, sendo que a miose e a constipação se alteram pouco durante o uso prolongado, enquanto os demais efeitos como o analgésico, euforizante, depressor respiratório e mesmo letal apresentam acentuado grau de tolerância. No homem, uma dose inicial de 100 a 200 mg de morfina pode ser suficiente para provocar profunda sedação, depressão respiratória, anóxia e morte, porém em indivíduos tolerantes, doses de 4.000 mg em 24 horas podem não produzir efeitos adversos, evidenciando assim um alto grau de tolerância.

Diferentemente de outras drogas, a tolerância aos opiáceos se instala rapidamente. Os opiáceos

apresentam como característica um alto grau de tolerância cruzada, independente de sua semelhança química estrutural. Isso significa que um usuário de heroína apresenta tolerância tanto à morfina quanto ao propoxifeno ou fentanil.

4. DEPENDÊNCIA

Talvez, não do ponto de vista neuropsicológico, mas com certeza do ponto de vista neurofisiológico, as substâncias pertencentes ao grupo denominado opiáceos/opiáceos, provocam marcante dependência caracterizada por:

- a) desejo, compulsão ou necessidade incontornável de continuar tomando o fármaco e obtê-lo seja quais forem os meios;
- b) tendência crescente de aumentar a dose em função da tolerância;
- c) a tolerância é acompanhada invariavelmente pela dependência. A retirada abrupta do fármaco causa síndrome de abstinência;
- d) A síndrome de abstinência caracteriza-se por: agitação, ansiedade, bocejo, transpiração, calafrio, febre, vômitos, respiração ofegante, perda de apetite, insônia, hipertensão, perda de peso, rinorréia e convulsões. As pupilas tornam-se dilatadas e estão associadas com os sinais de hiperatividade do sistema nervoso simpático;
- e) Indivíduos tolerantes à morfina são também tolerantes à heroína, metadona, meperidina, porém não ao álcool e barbitúricos.

Em paciente com dor, a morfina produz uma sensação de bem-estar e tranquilidade (euforia), entretanto, a resposta à morfina nem sempre é agradável em indivíduos sem dor, produzindo algumas vezes mal-estar geral, sensação de ansiedade e medo (disforia).

Assim, a maioria das drogas abusadas pelo homem funciona como recompensa, reforçando os comportamentos que induzem sua auto-administração. A morfina, por exemplo, tem como efeito mais perturbador a capacidade de produzir uma intensa sensação de bem-estar e tranquilidade; esse é o efeito procurado pelos usuários. Eles relatam que as primeiras injeções intravenosas de opiáceos provocam uma sensação de prazer intenso comparável a um orgasmo, porém localizado no abdômen, durando cerca de um minuto. Em poucos meses, porém, desenvolve-se neuroadaptação muito forte e a interrupção do uso passa a desencadear uma violenta síndrome de abstinência. Neste estágio, o desenvolvimento da tolerância e da dependência leva o usuário a buscar um patamar de dose continua, não só para produzir eu-

foria, mas principalmente para evitar o aparecimento dos efeitos desagradáveis da retirada da droga. Esses sintomas aparecem em tempos diversos após a última dose, dependendo do opióide utilizado.

Os sinais e sintomas mais comuns da síndrome de abstinência aos opiáceos/opioides incluem: lacrimejamento, rinorréia, bocejo, transpiração e desejo intenso de consumir a droga. Esses efeitos aumentam de intensidade nas primeiras 24 horas de abstinência da droga, e para a morfina alcançam um pico entre 36 a 48 horas, mantendo-se com o aparecimento de outros efeitos como irritação, inquietude, irritabilidade, dilatação da pupila, anorexia, tremor e arrepios. Durante o pico do efeito, o paciente exibe aumento da irritabilidade, insônia, anorexia, intensa ansiedade, grande perturbação, violentos bocejos, coriza, depressão, náuseas, vômitos, espasmo intestinal, diarreia, elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, e reclama de sensação de frio que se alterna com ruborização e sudorese excessiva. A duração da síndrome varia entre 5 e 10 dias, podendo neste espaço de tempo ocorrer a morte do paciente por problemas cardíacos e/ou intestinais, principalmente no auge dos efeitos (em cerca de 72 horas). Após esse período, todos os efeitos começam a diminuir de intensidade e o paciente entra em recuperação.

4.1. Mecanismos de ação

A dependência relacionada a drogas está entre os problemas mais sérios a serem enfrentados pela sociedade atual. Acredita-se que um melhor entendimento deste mecanismo poderá trazer um substancial avanço para o tratamento e/ou prevenção ao abuso e, conseqüentemente, a dependência às drogas.

Nos anos de 1970, descobriu-se que o cérebro contém opióides endógenos, encefalinas e endorfinas, que são peptídeos que atuam como neurotransmissores em células neuronais específicas portadoras de receptores opióides. Portanto, os opiáceos produzem seus efeitos por meio das interações com receptores de opióides endógenos.

As quatro principais classes de receptores opióides identificadas por técnicas de ligação droga-receptor são μ , κ , σ e δ , embora o cérebro possa conter tipos adicionais.

Esses receptores estão distribuídos por várias estruturas no Sistema Nervoso Central (SNC). Assim, a medula espinhal, a substância cinzenta periaquidutal e as amígdalas são regiões envolvidas no efeito analgésico dos opiáceos. Núcleo *coeruleus* e amígdala são regiões implicadas na produção de sintomas físicos quando da retirada de opiáceos. A área tegmental ventral e o nú-

cleo *accumbens* são regiões críticas de recompensa que medeiam positivamente as propriedades reforçadoras do abuso de drogas, portanto talvez possam representar o substrato que desempenha importante papel na dependência psicológica aos opióides.

Tabela 1. Receptores opióides e efeitos no SNC.

Receptores	Drogas	Efeitos
μ	morfina, codeína, heroína.	analgesia supra-espinhal, depressão respiratória, euforia, miose, dependência física.
κ	pentazocina, nalorfina, ciclazocina	analgesia espinhal, sedação, sono, miose, dependência física.
σ	levorfanol, pentazocina, nalorfina	disforia, desilusão, alucinação, estimulação respiratória.
δ	naloxona	alteração do comportamento afetivo.

4.2. Mecanismos moleculares relacionados com os fenômenos de neuroadaptação aos opióides

Ainda que a exposição seja crônica, não tem sido possível até o momento, identificar alterações consistentes na afinidade, nem no número de receptores em regiões específicas. Ao que parece, as exposições aguda e crônica à opiáceos/opioides alteram o estágio de fosforilação dos receptores opióides, modificando a habilidade do receptor em interagir com seus ligantes ou com a proteína-G. Subunidades de proteína-G medeiam a ação de receptores opióides na função neural; assim, um decréscimo nos níveis de proteína G leva a uma queda na sensibilidade funcional dos receptores opióides, o que pode ser traduzido como causa da tolerância. A administração de antagonistas opióides a ratos dependentes de opiáceos resulta em aumento dramático na taxa de disparo dos neurônios do *locus coeruleus* (LC), demonstrando experimentalmente a dependência a opiáceos após exposição crônica. Essa mudança na excitabilidade dos neurônios do LC contribui para a dependência física e a síndrome de abstinência em várias espécies animais, inclusive no homem.

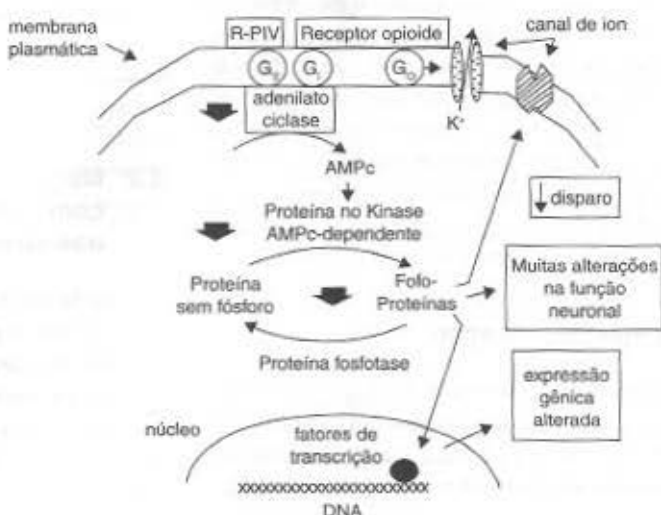
Ainda de maneira aguda, os opiáceos/opioides inibem os neurônios do LC pela regulação de dois tipos de canais: ativação do canal de potássio (K^+) e inibição da despolarização lenta nos canais de cátions inespecíficos. Ao nível neuronal, a regulação opiácea do canal de cátion é mediada por um decréscimo de AMPc induzido pela proteína-G. O decréscimo de

AMPC induzido por opióides e, conseqüentemente, da fosforilação protéica AMPC dependente leva direta ou indiretamente a uma mudança na condutância do canal de cátion de despolarização lenta. Esta regulação da fosforilação protéica provavelmente medeia muitos efeitos adicionais dos opiáceos nos neurônios do LC, incluindo até mesmo alguns passos básicos iniciais das mudanças associadas com a dependência física na exposição prolongada.

Regiões do cérebro como, por exemplo, LC e amígdalas mostram um aumento dos níveis de proteína-G em resposta a exposição crônica aos opiáceos/opióides. Além disso, no LC, a administração prolongada de opiáceos/opióides tem mostrado aumento dos níveis de adenilato-ciclase, proteína kinase AMPC dependente, e um número de fosfoproteínas, incluindo tirosina hidroxilase.

O nível aumentado do sistema AMPC no LC, em resposta à administração prolongada aos opiáceos/opióides, pode ser visto como um controle homeostático persistente a estas drogas. De acordo com esse ponto de vista, na presença de competidor da morfina e o sistema AMPC aumentado em animais opióides-dependentes resultam numa taxa de disparo no LC muito próxima daquele nível dos animais controle, podendo ser traduzido por tolerância. Assim, quando a morfina é retirada abruptamente (p.e. pela administração de um opióide antagonista - naloxona), o sistema AMPC com nível aumentado, agora não antagonizado pela morfina, aumenta a atividade dos neurônios do LC e produz um número de sinais e sintomas característicos da síndrome de abstinência aos opiáceos.

A — AÇÃO AGUDA



B — AÇÃO CRÔNICA

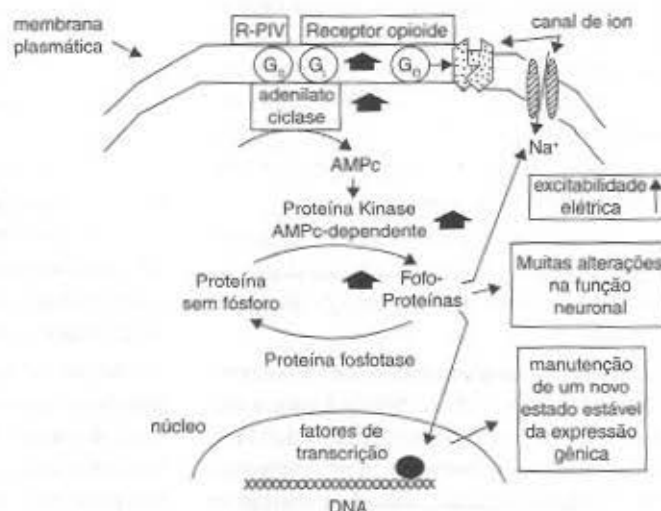


Figura 1. Esquema ilustrativo dos mecanismos de ação da exposição aguda e prolongada a opióides no LC.

Sustentando essas hipóteses existem várias evidências como:

- O transcurso pelo qual os componentes do sistema AMPc se recuperam, após a retirada do opiáceo, apresenta um paralelo muito próximo do transcurso apresentado tanto pelos neurônios ativados do LC, como da medida do comportamento em relação ao retorno à linha base durante os primeiros estágios da abstinência aos opiáceos/opioides.
- A administração sistêmica de agentes inibidores da fosfodiesterase (enzima que degrada AMPc) produz uma síndrome de abstinência do tipo produzida pela morfina em ratos dependentes de opiáceos/opioides.
- A ação dos opiáceos indutores de regulação aumentada do sistema AMPc no LC parece ser mediada no sítio de expressão gênica, envolvendo alteração dos níveis de mRNA, proteínas e fatores de transcrição como C-fos, C-jun e CREB.
- Administrados de maneira aguda, os opiáceos inibem os neurônios do LC pelo aumento da condutância ao K^+ via acoplamento com as proteínas G^o e/ou G_i , pelo decréscimo da condutância ao canal de cátion inespecífico, via copulação, com proteína- G_i e consequente inibição da via AMPc e também pela redução da fosforilação do canal intimamente associado à proteína. A inibição da via AMPc, por diminuição da fosforilação de numerosas outras proteínas, afeta muitos processos neuronais; em adição à redução da taxa de disparos, por exemplo, iniciaria alterações gênicas através da regulação dos fatores de transcrição.
- Administrados de maneira prolongada, os opiáceos levam a um nível compensador aumentado da via AMPc, o qual contribui para a dependência dos neurônios aos opiáceos pelo aumento de sua excitabilidade intrínseca (aumento da ativação de cátions inespecíficos). Além disso, o nível aumentado da via AMPc, presumivelmente estaria associado com mudanças persistentes nos fatores de transcrição que mantêm um novo estado estável do usuário crônico da morfina. A administração crônica de opiáceos também leva a um decréscimo relativo no grau de ativação do canal de K^+ devido à tolerância, cujo mecanismo é ainda desconhecido. A Figura 1 mostra o receptor polipeptídico intestinal vasoativo (PIV-R). O PIV é o principal ativador da via AMPc no LC.

5. MORFINA

É o principal constituinte do ópio e sua concentração varia de 4 a 21%. É usada parenteralmente

para produzir sedação como pré-anestésico, para alívio da dor do enfarto de miocárdio e no tratamento do edema pulmonar agudo. A morfina é o protótipo dos opiáceos e tem sido usada na clínica médica extensivamente, principalmente no combate à dor visceral e à dor intensa.

A morfina é bem absorvida pelas mucosas e soluções de continuidade da pele. As injeções intramuscular e cutânea levam à absorção rápida da morfina. Neste último caso, mais de 50% do fármaco injetado são absorvidos em menos de meia hora. Após absorção, a morfina deixa rapidamente a corrente circulatória penetrando nos tecidos e órgãos como: rins, fígado, pulmões, baço, adrenal e tireóide, e em menor extensão nos músculos esqueléticos. Devido à proteção propiciada pela barreira hemato-encefálica, a concentração de morfina no cérebro é bem mais baixa. A morfina, como outros analgésicos usados pela gestante, atravessa a barreira placentária e causa depressão respiratória, miose e síndrome de abstinência em recém-nascidos.

Após a absorção, a morfina sofre biotransformação principalmente no fígado, sob ação do sistema enzimático do retículo endoplasmático. A via mais importante na excreção da morfina é a renal, sendo que 54 a 74% da dose são eliminados pela urina na forma de morfina 3-glicuronídeo, 7,5 a 12,5 % na forma de morfina livre, 7 a 10% pelas fezes e 3 a 6% pelo ar expirado.

Quanto à eliminação, a morfina apresenta uma meia-vida de 1,9 a 3,1 horas; 80% da morfina são excretados em 6 horas, e quase totalmente em 24 horas.

O glicuronato de 6-morfina é um potente agonista do receptor μ produzindo efeito 13 a 200 vezes mais potente que a morfina. Esse fato, de certa forma justifica a maior sensibilidade de neonatos aos efeitos adversos da morfina, visto que os mesmos não conseguem conjugar a morfina com o ácido glicurônico.

A intoxicação aguda pela morfina geralmente é resultado de doses clínicas excessivas, superdose acidental em farmacodependentes ou por tentativas suicidas. Concentração de morfina maior que 100 $\mu\text{g/dL}$ em usuário ilegal já representa uma superdose. Em pouco tempo, 10 a 30 min após uma superdose intravenosa de morfina, por ação direta nos centros respiratórios no tronco cerebral, provoca depressão respiratória, fazendo com que a frequência caia para 2 a 4 vezes por minuto. Ainda por ação no SNC, provoca depressão do centro vasomotor causando hipotensão, liberação do hormônio antidiurético e oligúria. Quanto aos efeitos periféricos, a morfina provoca a constrição brônquica, devido à liberação de histamina, além de dilatação dos vasos cutâneos com aumento de temperatura e transpiração. A triade pupilas puntiformes, respiração deprimida e coma é um quadro sugestivo de intoxicação aguda por mor-

finas ou outros opióides. A morte quase sempre ocorre por insuficiência respiratória.

Na intoxicação crônica pode-se observar irregularidades no ciclo menstrual, com decréscimo do apetite sexual e diminuição da fertilidade, frequência respiratória abaixo do normal, geralmente com aumento de pulsação e temperatura, além dos fenômenos de tolerância e dependência já citados.

6. CODEÍNA

A codeína é usada há mais de 150 anos como droga antitussígena e analgésica, mesmo apresentando somente cerca de 1/10 da potência analgésica da morfina.

A codeína é bem absorvida pelo trato gastrointestinal. Quanto à distribuição, o nível máximo de codeína e seus produtos de biotransformação no plasma e de codeína livre no cérebro aparecem dentro de 15 a 30 minutos após administração subcutânea. A proporção de codeína livre no cérebro/plasma é cerca de 2:1. Após a administração de uma dose de 2 mg/kg de $N^{14}CH_3$ codeína em rato, 82% da dose foi recuperada na urina, bile e fezes e pela via pulmonar como $^{14}CO_2$.

O nível plasmático tóxico para a codeína gira em torno de 1,8 a 8,8 $\mu g/mL$. Como o nível terapêutico gira em torno de 0,03 a 0,117 $\mu g/mL$, a codeína apresenta uma pequena margem de alarme. Todavia, podem ocorrer complicações devido a combinações de codeína com outras drogas como, por exemplo, a glutetimida, que resulta em euforia comparável ao efeito da heroína, com duração de 6 a 8 horas.

A intoxicação aguda por codeína pode resultar em ataxia, discurso incompreensível e nistagmo.

Nas intoxicações por codeína, os sintomas são muito semelhantes àqueles apresentados pela morfina, uma vez que pela biotransformação, a codeína se converte em morfina. Assim, ela também apresenta a típica tríade de sintomas observada com a morfina: miose, depressão respiratória e coma.

7. HEROÍNA

A heroína foi introduzida no mercado pela Bayer em 1898 como um medicamento, na esperança de que a forma diacetilada da morfina continuasse efetiva contra a tosse, sem os efeitos colaterais da morfina. Isso não aconteceu, além de tornar-se, nos EUA, a droga de escolha dos farmacodependentes e, conseqüentemente, de maior interesse para os laboratórios de toxicologia, em razão de sua capacidade de causar depressão respiratória e coma.

Tradicionalmente, no Ocidente, a heroína é autoadministrada por via intravenosa, porém vem ocorrendo uma gradual mudança na preferência dessa via de

administração pela via intranasal e inalatória, ou seja, fumada. Isso provavelmente se deve a duas razões: a primeira, de ordem técnica, pois a heroína inalada oferece vantagens pela rápida liberação da droga no sítio de ação no cérebro sem passar pelo fígado. Além disso, fumar evita freqüentes superdoses, seqüelas pelo uso de agulhas, infecções por vírus da hepatite e como consequência pior, contaminação pelo vírus da AIDS, o HIV. A outra razão é de ordem econômica; com a queda nas vendas (devido talvez ao surto de HIV), a qualidade do produto melhorou. Nos EUA, o *Drug Enforcement Administration* (DEA) registrou um incremento médio na pureza da heroína de 7,1 % em 1982 para 27,6 % em 1991. Em Nova Iorque, a pureza aumentou no mesmo período de 3,8% para 48,4% com um decréscimo no custo de US\$ 1,35 para US\$ 0,75 o miligrama. Com o aumento na disponibilidade, grau de pureza, queda nos preços e perigo de infecção por HIV, a via inalatória deve se firmar como a de escolha como sempre foi em grande parte da Ásia, por exemplo, em Nova Dehli, onde 74% dos usuários preferem fumar heroína.

Devido à sua alta lipossolubilidade, a heroína é bem absorvida por todas as vias, nasal, retal, pulmonar e pelas mucosas, deixando rapidamente a corrente circulatória e atingindo seu sítio de ação no SNC. Estima-se que 11 segundos são suficientes para que a heroína absorvida no pulmão alcance seu sítio de ação no cérebro. Assim, o processo de fumar, que libera 89% de heroína intacta, resulta em efeito reforçador imediato que pode durar vários minutos.

Após a inalação da fumaça, a heroína apresenta um pico de concentração no sangue entre 2 a 5 minutos. Ela apresenta uma meia-vida no sangue extremamente curta, ao redor de 3,3 minutos, passando para 6-monoacetilmorfina e esta, por sua vez, sofre nova hidrólise com meia-vida ao redor de 5,4 minutos, passando à morfina, que apresenta uma meia-vida em torno de 18,8 minutos. Após administração de 70 mg de heroína intravenosa aos voluntários normais, 45% da dose foram recuperados na urina após 40 horas, sendo 42% como morfina, 38,3% como morfina conjugada, 1,3% como 6-monoacetilmorfina e apenas 0,1% como heroína inalterada.

A heroína é, talvez, a droga mais perigosa que existe sob o ponto de vista de sua capacidade em provocar dependência. Às vezes, poucos dias de uso podem levar o indivíduo à dependência. A heroína atravessa facilmente a placenta e 1 em cada 250 bebês de mães dependentes nasce também dependente. Poucas horas após o parto, o recém-nascido apresenta sintomas como vômito, diarreia, convulsão, transpiração, espasmo muscular, e às vezes emitem pavoroso som. Esses sintomas são tratados normalmente com clorpromazina administrada às refeições e elixir de paregórico, tratamento este que pode durar 7 semanas ou mais.

8. PENTAZOCINA

O esforço em encontrar um analgésico efetivo, com menor capacidade de produzir dependência, levou ao desenvolvimento da pentazocina.

As diferenças entre opiáceos, opiáceos semi-sintéticos e opióides são mínimas quando se trata de intoxicações agudas e seus sinais e sintomas. Assim, a pentazocina, um derivado benzomorfolano, como analgésico é três a quatro vezes menos potente que a morfina e esperava-se que possuísse um potencial mínimo de abuso.

A pentazocina, através da administração intravenosa, é largamente usada na clínica, no controle de dores agudas ou crônicas, como no câncer, cólica espasmódica ou neuralgia.

A pentazocina é fracamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Após administração de doses de 45 e 75 mg/kg pela vias intramuscular e oral em humanos, os picos plasmáticos alcançam 0,14 e 0,16 µg/ml, respectivamente. Os picos plasmáticos coincidem com a duração e intensidade da analgesia e outros efeitos farmacológicos. A meia-vida plasmática, após administração intramuscular e intravenosa é cerca de 2 horas. A pentazocina atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica, sendo que a concentração cerebral excede a plasmática. A quantidade no cérebro é apreciável um minuto após a administração intravenosa e ainda é detectada até duas horas.

Quanto à eliminação em humanos, menos de 13% de uma dose aparecem como fármaco livre e 12 a 30% como glicuronato. Embora a maior porção seja excretada dentro de 12 horas, traços do fármaco e seus produtos de biotransformação podem ser detectados na urina por vários dias.

A pentazocina exerce suas principais ações sobre o SNC e músculo liso. Além da sedação e analgesia, doses de 20 a 30 mg já provocam depressão respiratória. Doses de 60 a 90 mg podem produzir efeitos como depressão, disforia, confusão mental e alucinações. Diferente dos típicos agonistas dos receptores opióides μ , a pentazocina causa aumento da pressão sanguínea e dos batimentos cardíacos.

Com o uso repetido, a pentazocina pode causar tolerância e dependência.

9. FENTANIL

O efeito analgésico do fentanil e sufentanil é semelhante àquele da morfina e de outros opióides. Foi introduzido na clínica no final da década de 1960 como um anestésico/analgésico. É, no momento, a

principal droga usada como medicação pré-anestésica e também como anestésico pós-cirúrgico. Ele é cerca de 200 vezes mais potente que a morfina, seu efeito é quase imediato e tem curta duração. Embora não seja quimicamente similar aos outros opióides, clinicamente são equivalentes. Muitos derivados do fentanil estão disponíveis ilicitamente como drogas de rua desde 1980 como, por exemplo, o alfa-metilfentanil, também conhecido como "China white", que é cerca de 200 vezes mais potente que a morfina e tem sido responsabilizado por dezenas de mortes. Outros, como o 3-metilfentanil chegam a ser 7.000 vezes mais potentes que a morfina. Desde 1979, o potente narcótico analgésico fentanil e seus análogos têm sido sintetizados em laboratórios clandestinos e vendidos nas ruas como substitutos da heroína. A inalação abusiva de fentanil tem sido uma nova e perigosa mania nos EUA, com grande número de vítimas fatais.

O fentanil é muito lipofílico e alcança concentração máxima no cérebro entre 1 e 2 minutos após administração intravenosa. Sua meia-vida de eliminação varia de 1,5 a 6,0 horas, entretanto, dez minutos após uma dose letal de 250 µg, 98% da dose desaparecem e o nível sanguíneo cai abaixo de 9 µg/mL. Ele é biotransformado a norfentanil e despropionilfentanil. Sua excreção ocorre 50% pela urina e 50% pela bile. A meia-vida de eliminação terminal após administração oral é de 469 min e não difere muito da intravenosa que é de 425 minutos. Concentrações de fentanil, em muitas das vítimas variaram de 3,0 a 17,7 ng/mL no sangue e 3,9 a 92,7 ng/mL na urina, sendo encontrado no cérebro até 30 ng/g de tecido, o que demonstra ser uma droga bastante perigosa para ser auto-administrada.

O fentanil, como os outros opióides, provoca depressão respiratória que dura mais de 30 minutos, como também bradicardia, hipotensão, hipotermia e convulsões. Dados patológicos têm revelado congestão pulmonar e hemorragia. A tolerância e a dependência parecem similares às apresentadas por outros opióides.

Posteriormente ao fentanil foram introduzidos dois outros análogos: o alfentanil, com ação analgésica ultra-curta (5 a 10 min) e o sufentanil, um potente analgésico, 5 a 10 vezes mais potente que o fentanil, utilizado em cirurgias cardíacas.

O carfentanil é outro análogo do fentanil, com potência analgésica 10.000 vezes maior que da morfina, usado em veterinária para imobilizar grandes animais.

Os fentanils são usados comumente por via intravenosa, mas, como a heroína, podem também ser fumados ou inalados.

10. PROPOXIFENO

O propoxifeno é estrutural e farmacologicamente relacionado com a metadona e foi introduzido na clínica, nos EUA, em 1957. Seu efeito analgésico deve-se ao isômero rotatório dextropropoxifeno. Embora com eficácia inferior a da codeína, e até mesmo a do ácido acetil salicílico (AAS), o propoxifeno em formulação associada com AAS ou paracetamol, alcançou no final da década de 1960 um verdadeiro sucesso comercial nos EUA.

No final da década 60, um laboratório forense na Inglaterra indicava o propoxifeno como a principal droga de abuso e causa de morte. Em 1978, somente um hospital admitiu 130 pacientes intoxicados por auto-administração de "Distalgic"; muitos se recuperaram, alguns chegaram ao óbito e um dos pacientes permaneceu com graves danos no cérebro. Durante os anos de 1980, nos países nórdicos, através do Instituto de Medicina Forense em Aarhus, Dinamarca, registraram-se 238 vítimas fatais e, em Oslo, na Noruega, 263, por narcótico analgésico principalmente o propoxifeno.

Embora um pouco lenta, a absorção do propoxifeno via oral é completa, e o pico plasmático é alcançado entre 66 e 90 minutos após a administração. Somente pequena fração da dose absorvida entra na circulação geral na forma inalterada, pois sofre rápida biotransformação passando à norpropoxifeno, através das oxigenases mistas. Todavia, distribui-se em órgãos como fígado, pulmão, rins e cérebro. A meia-vida de eliminação depende da via de administração. Quando administrado via oral o propoxifeno apresenta meia-vida de 14,6 horas, enquanto seu produto de biotransformação o norpropoxifeno, apresenta meia-vida de 22,9 horas. Como a eliminação do norpropoxifeno é muito mais lenta que a do propoxifeno, acredita-se que o norpropoxifeno seja o responsável pelos efeitos cardiotoxícos nas intoxicações agudas pelo propoxifeno. Menos que 10% do propoxifeno são excretados por via renal na forma inalterada.

A concentração terapêutica do propoxifeno no sangue gira entre 5 e 20 µg/mL, acima da qual, vários efeitos tóxicos começam a serem observados, sendo a concentração letal estimada entre 50 e 120 µg/mL. Contudo, deve-se observar que drogas depressoras como o álcool exercem grande influência na toxicidade do propoxifeno, fazendo com que dose letal seja bem menor quando estiver associado a bebida alcoólica.

Doses de 100 a 500 mg produzem, além de euforia, alucinação e delírio seguidos de náusea, vômito, fala enrolada e coma. Contudo, deve-se observar que com 35 mg/kg, o propoxifeno tem produzido parada cardíaca e respiratória, sendo esta última a principal causa mortis nas superdoses. Uma superdose do

propoxifeno pode produzir efeito tóxico agudo no SNC, normalmente manifestado como convulsões.

Atualmente, o uso e o abuso do propoxifeno nos EUA são relativamente pouco comuns, comparados com outros opióides, porém na Grã-Bretanha superdoses de propoxifeno são responsáveis por mais de 5% dos casos de suicídios.

11. NALBUFINA

Usada para produzir analgesia é estruturalmente relacionada com a naloxona e oximorfona. Apresenta efeitos que lembram aqueles da pentazocina, porém é um antagonista mais potente dos receptores μ .

Produce poucos efeitos colaterais; sedação, sudorese e dor de cabeça são os mais comuns com doses menores que 10 mg. Com doses mais altas (70 mg) podem ocorrer efeitos colaterais psicomiméticos como disforia, pensamentos descontrolados e distorções de imagem.

A nalbufina é biotransformada no fígado e tem meia-vida plasmática de 2 a 3 horas.

Quando administrada por via oral apresenta potência de ação 20 a 25% em relação a administração intramuscular.

A administração prolongada de nalbufina pode causar dependência física com intensidade semelhante à da pentazocina.

12. BUTORFANOL

É estruturalmente semelhante à morfina com perfil de ação semelhante à da pentazocina. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 3 horas.

É mais indicado para dor aguda do que crônica. Produz analgesia e depressão respiratória semelhante as da morfina. Como a pentazocina, pode produzir aumento da pressão arterial pulmonar e aumento do trabalho cardíaco, com pequeno decréscimo da pressão arterial sistêmica.

Apresenta os seguintes efeitos colaterais: fraqueza, sudorese, entorpecimento, sensação de flutuação e náusea.

Inicialmente era formulado como injetável para uso humano e veterinário. Recentemente, foi desenvolvido também na forma de spray o que tem levado ao abuso de seu consumo, podendo causar dependência física.

13. MEPERIDINA

A meperidina é também conhecida com o nome de petidina fora dos EUA e foi amplamente utilizada para tratamento de dores crônicas ou agudas.

Foi introduzida como analgésico em 1930 e produz efeitos semelhantes mas com menor duração de ação do que a da morfina. É normalmente usada como pré-anestésico, em obstetria e no alívio da dor moderada a severa.

Produz manifestações típicas de outros opiáceos, podendo levar a grande euforia. A miose é menos pronunciada e se ocorre é menos persistente que aquela associada à morfina. Quando administrada por via intravenosa, freqüentemente, há elevação da velocidade dos batimentos cardíacos.

É predominantemente um agonista do receptor μ . Não é mais recomendada para tratamento da dor crônica em razão da toxicidade de seus produtos de biotransformação. A meperidina causa algumas vezes excitação do SNC, caracterizada por tremores e convulsões. Esses efeitos são causados principalmente pelo acúmulo de um de seus produtos de biotransformação, a normeperidina, que tem meia-vida mais longa, 15 a 20 horas, quando comparada com a meia-vida de 3 horas da meperidina.

A normeperidina é acumulada em pacientes com insuficiência renal, alterando a meia-vida de 14 a 21 horas para 35 horas.

O acúmulo da normeperidina causado por doses repetidas em curto intervalo de tempo pode causar síndrome excitatória que inclui alucinações, tremores, pupilas dilatadas e convulsões em pacientes ou usuários tolerantes aos efeitos depressores da meperidina.

Ainda que primariamente um opiáceo, a meperidina é capaz de exercer efeito em outros tipos de receptores. A maioria dos efeitos não opiáceos ocorrem nos receptores de serotonina, por meio de bloqueio pré-sináptico da captação da serotonina, podendo causar rigidez muscular, hipertermia e estado mental alterado, particularmente em pacientes que usam inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

O uso da meperidina na terapêutica tem sido reduzido, em razão de suas desvantagens farmacológicas e seus efeitos toxicológicos.

14. TRAMADOL

O tramadol é um análogo sintético da codeína. Possui baixa afinidade para o receptor opiáceo μ em relação à morfina. Parte de seu efeito analgésico é causada pela sua capacidade de inibir a captação da norepinefrina e serotonina, portanto não deve ser usado em pacientes que estão fazendo uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO). O efeito analgésico inicia-se uma hora após a dose oral e atinge o máximo em 2 a 3 horas, permanecendo por cerca de 6 horas.

No tratamento da dor leve a moderada é tão efetivo quanto a morfina e a meperidina, o que não acontece no tratamento da dor severa ou crônica. Por sua vez, é tão efetivo quanto a meperidina na obstetria, causando menos depressão respiratória neonatal.

Os efeitos colaterais comuns do tramadol incluem náusea, vômitos, tontura, boca seca, sedação e dor de cabeça. O tramadol pode causar convulsões, portanto, exacerbar esse sintoma em pacientes com predisposição. Relatórios do Food and Drugs Administration (FDA) alertam para as convulsões associadas ao tramadol que ocorrem no primeiro dia após o início da terapia.

Apresenta efeitos de opiáceo quando utilizado em grandes doses, a partir de seis vezes a dose terapêutica, não desenvolvendo certos efeitos clínicos dos opiáceos como, por exemplo, miose.

Têm sido relatados casos de abuso e dependência física associados com o tramadol.

15. DEXTROMETORFANO

É desprovido de propriedades analgésicas, apesar de ser estruturalmente um isômero óptico do levorfanol, que é um potente analgésico opiáceo. Sua estrutura leva a considerá-lo um opiáceo, apesar de sua ação nos receptores ser muito complexa. Em altas doses, liga-se aos receptores opiáceos, produzindo miose, depressão respiratória e depressão do sistema nervoso central.

Em razão de suas propriedades antiepilépticas e efeito neuroprotetor, é utilizado no tratamento da isquemia cerebral.

O dextrometorfanol causa bloqueio da captação pré-sináptica da serotonina, devendo ser evitado em pacientes sob efeito de inibidores da MAO.

O abuso do dextrometorfanol tem aumentado particularmente entre estudantes, por causa da sua disponibilidade e limitada toxicidade.

16. METADONA

Os cientistas alemães desenvolveram a metadona, durante a II Guerra Mundial como um substituto da morfina, em razão da curta duração de ação desta última. Atualmente, é utilizada no tratamento do vício da morfina e também para controle da dor crônica. Quimicamente, a metadona difere bastante da morfina, porém na ação e potência analgésica é bastante similar, pois 7,5 mg de metadona equivalem a 10 mg de morfina. Devido à dependência cruzada com opiáceos e maior lentidão no seu desenvolvimento quando comparada com a morfina, ela é em-

pregada no tratamento de indivíduos dependentes de narcóticos analgésicos, tanto na detoxicação como nos programas de terapia substitutiva. A idéia da terapia substitutiva por metadona surgiu porque, mesmo após longo tratamento ou mesmo grandes doses terem sido ingeridas, qualitativamente a síndrome de abstinência é a mesma da morfina, diferindo apenas na intensidade e seus picos no decorrer do tempo. Enquanto os sintomas da retirada da morfina têm início de 6 a 8 horas após a última administração atingindo um pico entre 36 a 72 horas, com a metadona, poucos sintomas ocorrem entre 72 a 96 horas, e após este intervalo o paciente começa a reclamar de fraqueza, ansiedade, desconforto abdominal, dor de cabeça e outros. Além da vantagem de poder ser administrada por via oral, afasta o viciado da agulha, fato de grande importância psicológica. Nos EUA, o programa de terapia substitutiva, embora sob controle médico, é ambulatorial, legal e gratuito, o que facilita a reintegração social do paciente.

Apesar de a metadona ser utilizada no tratamento da dependência a outros opióides, ela não deixa de ser uma droga perigosa.

A metadona é prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal, podendo ser detectada no plasma em apreciável concentração, 30 minutos após a ingestão oral, e apenas 10 minutos após a administração subcutânea. Após doses terapêuticas, 85% do fármaco se ligam às proteínas plasmáticas. Deixando a corrente circulatória, localiza-se nos pulmões, fígado, rins, baço e, em baixas concentrações, no cérebro, músculo e coração. Sua meia-vida é de aproximadamente 24 horas mantendo um nível de efeito que permite uma única dose por dia. Quanto à biotransformação, pode-se ter N-desmetilação com formação de aminas primárias e secundárias. A N-desmetilação com rearranjo espontâneo dá origem ao 1,5-dimetil-3,3-difenil-2-etilideno pirrolidina, principal produto de biotransformação da metadona encontrado no homem, principalmente na bile. Quanto à eliminação, cerca de 9% da metadona são excretados na forma livre, 5% nas fezes e 4% na urina. Aproximadamente, 60% de uma dose no homem podem ser encontrados como metadona inalterada e produto de biotransformação pirrolidínico, que são excretados como glicuronatos.

Mulheres grávidas viciadas em opiáceos, principalmente nos EUA e Europa, constituem um problema social que não pode ser ignorado. Depressores do SNC como álcool e barbitúricos podem aumentar a depressão respiratória provocada pela metadona, podendo também produzir confusão mental, coma e morte.

17. NALOXONA

A naloxona é um derivado da hidromorfona, a N-alil 7,8-diidro-14-hidroxi morfina, que apesar de ser um opióide, não é utilizada como droga de abuso. Pelo contrário, a naloxona é um antagonista específico sem qualquer propriedade agonista, antagonizando sintomas que são usualmente devido a interação com receptores μ , κ ou σ . Assim, a naloxona reverte a depressão respiratória provocada por opiáceos/opioides, dando imediata proteção das vias aéreas, e causando outros sinais e sintomas como sonolência, vasodilatação periférica e aumento do débito cardíaco. A naloxona é utilizada tanto na terapêutica das superdoses de opiáceos/opioides quanto no diagnóstico da intoxicação, pois precipita a síndrome de abstinência nos indivíduos dependentes.

Dada sua alta lipossolubilidade, ela é rapidamente absorvida por todas as vias. O pico plasmático é alcançado 15 minutos após injeção intramuscular e 30 minutos após injeção subcutânea. A meia-vida plasmática gira em torno de 64 minutos, sendo 2 a 3 vezes maior em neonatos do que em adultos, como resultado do incompleto desenvolvimento da via de glicuronidação em neonatos.

Cerca de 75% da naloxona administrada oralmente são absorvidos em 15 minutos com pico plasmático aos 30 minutos. É rapidamente distribuída por todos os tecidos concentrando-se no cérebro, rim, baço, pulmão e músculo esquelético; apresenta relação cérebro/soro de 12 a 15 vezes maior que a morfina. Sua baixa potência, por via oral, pode ser o resultado de uma rápida biotransformação parcial hepática com glicuronidação. A N-desalquilação e redução do 6-ceto grupo resulta no produto 6- β -naloxol que no homem ainda mantém a propriedade antagonista. Os produtos biotransformados são excretados na urina, 24 a 37% nas primeiras 6 horas e 60% dentro de 72 horas.

Embora com dose intravenosa de 20 mg tenham sido observados letargia e início da diminuição do bem-estar, com 4 mg/kg não foram observados efeitos tóxicos significantes. Por via oral, 200 mg de naloxona antagonizam os efeitos de 20 mg de heroína intravenosa. Dose parenteral de 24 mg/70 kg e dose oral de até 3.000 mg têm sido administradas sem maiores incidentes.

Quanto ao mecanismo de ação, a naloxona desloca os opióides dos seus sítios receptores e a eles se ligando imediatamente. Alguns efeitos podem ser observados dentro de 1 a 2 min após uma injeção intravenosa, induzindo a precipitação da síndrome de abstinência em pacientes dependentes a opiáceos/opioides. Ao contrario da nalorfina e levorfanol,

também antagonistas opióides, ela antagoniza os efeitos sedativo, analgésico e ocular dos opióides e favorece o aparecimento de efeitos narcóticos, quando precedida de algum opióide. Por ser um antagonista puro, a naloxona vem substituindo todos os outros antagonistas no tratamento das intoxicações por opióides.

18. LAAM

Outro opióide agonista parcial, análogo da metadona e aprovado nos EUA, desde 1994, para o tratamento prolongado da dependência à heroína é o levo-alfa-acetilmetadol ou LAAM. O LAAM possui meia-vida bem maior que a da Metadona, com uma duração de ação mais longa, podendo prevenir os sintomas da síndrome de abstinência por heroína por até 96 horas. Isto significa que num tratamento ambulatorial com LAAM, o usuário deverá passar pelo ambulatório no máximo duas vezes por semana.

Tanto o LAAM quanto a metadona possuem alto potencial de abuso. Dados recentes de sua toxicidade cardiovascular têm limitado seu uso na terapia de primeira linha para tratamento de viciados.

19. BUPRENORFINA

É um derivado semi-sintético da tebaína, altamente lipofílico e 25 a 50 vezes mais potente que a morfina.

Foi inicialmente comercializado nos EUA como analgésico. Em 2002 foi aprovado pelo FDA para o tratamento do vício de opióides.

Parece ser um agonista parcial dos receptores μ . Dependendo da dose pode causar sintoma de abstinência em pacientes que receberam agonista do receptor μ por várias semanas.

Apresenta efeitos colaterais cardiovasculares bem como, sedação, náusea, vômito, tontura e dor de cabeça, sintomas semelhantes àqueles da morfina. Cerca de 96% da substância circulante são ligadas as proteínas. A buprenorfina distribui-se principalmente no fígado e cérebro e cerca de 70% são eliminados na forma inalterada, porém, seu produto de biotransformação N-desmetilado, tanto na forma livre como conjugado são detectados na urina.

Quando o tratamento é descontinuado, a síndrome de abstinência é instalada por dois dias ou até duas semanas.

Como a metadona e o LAAM, a buprenorfina é 30 a 50 vezes mais potente que a morfina como analgésico, tem longa duração de ação e não necessita ser injetada. Diferente de outras drogas de tratamento,

a buprenorfina causa menor depressão respiratória e isto a torna mais segura na superdose. Assim, a buprenorfina pode ser uma alternativa viável para a metadona no tratamento de manutenção de curta duração para dependentes de heroína.

20. BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Effective Medical treatment of opiate addiction [Nih Consensus Conference]. *JAMA* v.280, p.1936-43, 1998.
- BLONDEL, S.; LEFEBURE, P.; TONDEUR, M.; BLUM, D. Neonatal abstinence syndrome: current and future aspects. *Rev. Med. Brux.*, v.14, p.73-7, 1993.
- BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S. Opioids Analgesics. In: GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11.ed., New York: McGraw-Hill, 2006.
- CASARETT, M.G. Social Poisons. In: CASARETT, L.J.; DOULL, J. *Toxicology: The basic science of poisons*. New York: Mac Millan Co. Inc., p.727-54, 1980.
- CHATURVERDI, A.K.; RAO, N.G.S. A Death due to self-administration fentanyl. *J. Anal. Toxicol.*, v.14, p.385-87, 1990.
- DEA - DRUG AND ENFORCEMENT ADMINISTRATION. Disponível em: <http://www.usdoj.gov/dea>. Acesso em: 30/09/2007.
- DRUMMER, O.H. Recent trends in narcotic deaths. *Therapeutic Drug Monitoring*, v.27, n.6, p.738-40, 2005.
- ELLENHORN, M.J.; BARCELOUX, D.G. *Medical Toxicology Diagnoses and Treatment of human poisoning*. New York: Elsevier Science Publishing Company, Inc. 1988.
- FRANCES, B.; GOUT, R.; MONSARRAT, B.; CROS, J.; ZAJAC, J.M. Farther evidence that morphine-6- β -glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.262, p.25-31, 1992.
- GOLDSTEIN, A.; ARONOW, L.; KALMAN, M. *Principles of drugs action the basis of pharmacology*. 2.ed., New York: A. Wiley Biomedical Health Publication, 1978.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 4.ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 1973.
- GOSSEL, T.A.; BRICKER, J.D. *Principles of Clinical Toxicology*. 2.ed., New York: Raven Press, 1990.
- GRAEFF, F.G. *Drogas psicótropicas e seu modo de ação*. 2.ed., São Paulo: Pedagógico e Universitária. LTDA, 1989.
- HANISCH, W.; MEYER, L.U. Determination of the heroin metabolite 6-monoacetylmorphine in urine by High performance liquid Chromatography with electrochemical detection. *J. Anal. Toxicol.*, v.17, p.48-50, 1993.
- HARDING-PINK, D. Deaths associated with methadone. *J. Toxicol. Clin. Exp.*, v.11, p.31-49, 1991.
- HENDERSON, G.L. Fentanyl-related deaths demographics circumstances and toxicology of 112 cases. *J. Forensic Sci.*, v.36, p.422-33, 1991.
- HYMAN, S.E.; NESTLER, E.J. *The molecular foundations of psychiatry*. New York: American Psychiatry Press. Inc. 1993.
- JENKINS, A.J.; KEENAN, R.M.; HENNINGFELD, J.E.; CONE, E.J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of smoked heroin. *J. Anal. Toxicol.*, v.18, p.317-30, 1994.

- KAA, E.; TEIGE, B. Drug-related deaths during the 1980s. A comparative study of drug addict deaths examined at the institutes of forensic medicine in Aarhus, Denmark and Oslo Norway. *Int. J. Legal. Med.*, v.106, p.5-9, 1993.
- MCKIM, W.A. *Drugs and Behavior – An Introduction to behavioral Pharmacology*. 4.ed., Upper Saddle River, New Jersey: Prentice-Hall Inc., 2000.
- MULDER, G.J. Pharmacological effects of drug conjugates is morphine 6-glucuronide an exception? *Trends. Pharmacol. Sci. Toxicol.*, v.13, p.302-4, 1992.
- MUNCK, L.K.; CHRISTENSE, C.B.; PEDERSEN, L.; LARSEN, U.; BRANEBJERG, P.E.; KAMPMANN, J.P. Codeine in analgesic doses does not depress respiration in patients with severe chronic obstructive lung disease. *Pharmacol. Toxicol.*, v.66, p.335-40, 1990.
- MURAD, J.E. *Como enfrentar o abuso de drogas*. 4.ed. Belo Horizonte: Abraço, 1992.
- NAPPO, S.A.; CARLINI, E.A. Centro brasileiro de informações sobre drogas psicotrópicas – CEBRID. São Paulo. Boletim nº 10. Setembro, 1992.
- NAPPO, S.A.; CARLINI, E.A. Centro brasileiro de informações sobre drogas psicotrópicas – CEBRID. V Levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio em 27 capitais brasileiras. 2006. Disponível em: <http://www.unifesp.br> (online).
- NELSON, L.S. Opioids. In: GOLDFRANK'S. *Toxicologic Emergencies*. 8.ed., New York: McGraw-Hill, 2006.
- NESTLER, E.J.; AGHAJANIAN, G.K. Molecular and Cellular Basis of Addiction. *Science*, v.278, p.58-62, 1997.
- PAUL, D.; PICK, C.A.; TIVE, L.A.; PASTERNAK, G.W. Pharmacological characterization of Nalorphine, a Kappa₁ Analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.257, p.1-7, 1991.
- PETITJEAN, S.; STOHLER, R.; DEGLON, J.J.; LIVOTI, S.; WALDVOGEL, D.; UEHLINGER, C.; LADEWIG, D. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug Alcohol Depend.*, v.1, p.97-104, 2001.
- PORTENOY, R.K.; THALER, H.T.; INTURRISI, C.E.; KLAR, H.F.; FOLEY, K.M. The metabolite morphine-6 glucuronide contributor to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v.51, p.422-31, 1992.
- SMIALEK, J.E.; LEVINE, B.; CHIN, L.; WU, S.C.; JENKINS, S.O. A fentanyl epidemic in Maryland 1992. *J. Forensic Sci.*, v.39, p.159-64, 1994.
- STREISAND, J.B.; VAREL, J.R.; STANSKI, D.R.; MAIRE, L.L.; ASHBUN, M.A.; HAUGUE, B.I.; TRAVER, S.D.; STANLEY, T.H. Absorption and Bioavailability of oral transmucosal Fentanyl Citrate. *Anesthesiology*, v.75, p.223-29, 1991.
- WAHBA, W.W.; WINEK, C.L.; ROZIN, L. Distribution of morphine in body fluids of heroin users. *J. Anal. Toxicol.*, v.17, p.123-24, 1993.
- WANG, D.; TEICHTAHL, H. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep. Med. Rev.*, v.11, p.35-46, 2007.
- WHO Comité de expertos de 1ª OMS em farmacodependência. 19º informe. Série de informes técnicos nº 526, Ginebra, 1973.
- WORM, K.; STEENTOF, A.; KRINGSOLM, B. Methadone and drug addicts. *Int. J. Legal. Med.*, v.106, p.119-23, 1993.
- ZANINI, A.C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 3.ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1985.

Estimulantes do Sistema Nervoso Central

Alice A. da Matta Chasin, Erasmo Soares da Silva e Virginia Martins Carvalho

SUMÁRIO

- | | |
|---|---|
| 1. Introdução | |
| 2. Cocaína | |
| 2.1. Padrões de uso | 3.1. Padrões de uso |
| 2.2. Toxicocinética | 3.2. Características estruturais relacionadas com a atividade dos anfetamínicos |
| 2.3. Toxicodinâmica | 3.3. Toxicocinética |
| 2.4. Doses usadas e o fenômeno de tolerância | 3.4. Toxicodinâmica |
| 2.5. Dependência e síndrome de abstinência | 3.5. Dependência e tolerância |
| 2.6. Efeitos tóxicos decorrentes do uso abusivo | 3.6. Efeitos tóxicos decorrentes do uso abusivo |
| 3. Anfetamínicos | |
| | 4. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

Do ponto de vista da Toxicologia Social, considera-se como estimulante toda substância utilizada voluntariamente com a finalidade de obtenção de estados alterados de consciência, caracterizados por euforia decorrente da estimulação do sistema nervoso central (SNC).

Em nosso meio são utilizados para esse fim fármacos proscritos como a cocaína e, medicamentos, como os anfetamínicos. Outros, dentre os quais os xantínicos e a nicotina, apesar de atuarem farmacologicamente como estimulantes centrais, não são normalmente empregados com essa finalidade.

Embora possuam características por vezes comuns em termos toxicológicos, os padrões de uso apresentados pelos anfetamínicos e pela cocaína, bem como as peculiaridades relacionadas aos complexos fenômenos de tolerância, dependência etc., diferem substancialmente, o que orienta uma abordagem em separado desses fármacos.

2. COCAÍNA

A cocaína (COC) é um dos alcalóides presentes nas folhas provenientes de duas espécies do gênero *Erythroxylum*, vulgarmente denominado coca: a *Erythroxylum novogranatense*, variedade *trujillo* cultivada legalmente e cuja produção destina-se à indústria farmacêutica, onde a cocaína é utilizada como anestésico local ou à indústria alimentícia, como constituinte de chás, e a *Erythroxylum coca*, que constitui a principal fonte da produção ilícita. As folhas após maceração são convertidas em pasta de coca, que constitui a forma de tráfico e que é eventualmente utilizada para produzir o cloridrato de cocaína (COC.HCl), sal mais comumente empregado na auto-administração. Estima-se que 100 kg de folhas de coca dão origem a 1.000 g de pasta de coca e 800 g do respectivo cloridrato.

A cocaína é um potente anestésico local e atua como poderoso agente simpatomimético com efeitos estimulantes no SNC, sendo considerada o mais potente estimulante central de ocorrência natural, razão pela qual é utilizada como fármaco de abuso. Seu uso remonta às populações pré-incas que, segundo achados arqueológicos, já utilizavam o mascamento das folhas de coca em cerimônias religiosas. A prática de se fumar folhas de coca com finalidades religiosas e terapêuticas, entretanto, data de mais de 5.000 anos. No final do século passado preconizava-se o emprego de cigarros de coca no tratamento de asma e febre do feno, na Europa e Estados Unidos, onde também eram fumados com finalidade recreacional. Após

séculos de uso foi isolada e caracterizada por Albert Niemann em 1859 e atribuí-se a Freud a popularização da cocaína no meio científico, sendo famosos seus escritos de 1884 sobre as propriedades da COC de aliviar a depressão e curar a dependência à morfina. Paradoxalmente, uma das primeiras vítimas da farmacodependência à COC foi Halstead, cirurgião americano, que buscava exatamente curar-se de sua dependência à morfina.

Embora postulada como "perigosa" pelo próprio Freud após a morte de um amigo, passou a fazer parte de vários elixires, medicamentos e bebidas, como por exemplo, a Coca-Cola. O aumento do uso levou, em 1891, aos primeiros relatos sobre intoxicações relacionadas à cocaína, incluindo 13 mortes, o que eventualmente contribuiu para sua proibição pelo *Harrison Act* em 1914, que a catalogou com as mesmas restrições e penalidades imputadas à morfina.

O uso não médico se tornou infrequente e clandestino até seu recrudescimento na década de 1970 devido, em parte, ao conceito infundado de ser a cocaína segura e desprovida da propriedade de causar dependência, quando utilizada recreacionalmente.

2.1. Padrões de uso

A cocaína ilícita é mais frequentemente encontrada como pó cristalino, cloridrato de cocaína (COC.HCl), obtido através do tratamento da pasta de coca purificada com ácido clorídrico. Constitui a formulação legal e ilícita da cocaína. Sob esta forma, não se presta a ser fumada, pois não se volatiliza e se decompõe com o aumento da temperatura. Comumente é auto-administrada por aspiração nasal, "cafunar", por via oral ou intravenosamente, sendo bem absorvida na corrente sanguínea através da mucosa nasal.

Na forma de base livre (COC-base), a cocaína apresenta baixo ponto de fusão (96 a 98 °C contra os 197 °C do cloridrato); volatiliza-se a aproximadamente 90 °C e, quando aquecida, permite que seus vapores sejam inalados no ato de fumar. A forma mais comum pela qual se comercializa a base livre é o chamado *crack*, preparado através do aquecimento da solução aquosa do cloridrato com substância básica (geralmente bicarbonato ou hidróxido de sódio). Aquece-se até obtenção de substância oleosa, e resfria-se posteriormente em banho de gelo até a precipitação da base livre. O aspecto resultante é o de cristais irregulares em forma de "pedras", nome pelo qual é vulgarmente referido. Seu nome de rua parece derivar do som de crepitação devido ao aquecimento do bicarbonato ou do cloreto de sódio (impurezas provenientes do processo de extração).

A COC-base pode também ser encontrada na pasta de coca (forma de tráfico), em proporções que variam de 40 a 91%, dependendo de estar a pasta bruta ou em estágio mais adiantado de purificação, quando então recebe o nome de *base*. Pode também ser obtida por processo denominado *free-basing*, realizado pelo próprio usuário, através da mistura da solução de COC.HCl com bicarbonato de sódio ou amônia, e extração da base formada pela adição de éter, filtragem e posterior evaporação. A droga assim obtida (*free base*) é fumada com auxílio de dispositivos que simulam cachimbos, o que apresenta o risco de ignição do eventual éter remanescente. No Brasil há também referência a um produto denominado *merla*, de consistência pastosa que é considerado um subproduto da cocaína e que é obtido através do tratamento do remanescente das folhas de coca, após o processo de refino (chamada de cocaína oxidada) e pela adição de ácido sulfúrico, querosene, cal, pó barrilha (produto utilizado para limpar piscinas).

Tanto o sal de cocaína como a cocaína básica podem ser adulterados com várias substâncias, compondo-se assim a "droga de rua". Dentre os adulterantes mais comumente encontrados na droga de rua, encontram-se os anestésicos locais (benzocaína, procaina, tetracaina, bupivacaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, dibucaína, prilocaína), estimulantes (cafeína, teofilina, ergotamina, estriçina, efedrina, fenilpropolanolamina, metilfenidato e anfetamina) e piracetam; quanto aos diluentes, citam-se a glicose, lactose, sacarose, manitol, amido, talco, carbonatos, sulfatos e ácido bórico. Resultados obtidos em análises de amostras apreendidas na região metropolitana de São Paulo em 1997 indicaram em 70% destas, teores de 20 a 55% de cocaína no pó, não havendo ocorrência de amostras com porcentagem acima de 70%. O *crack* apresenta bicarbonato de sódio como adulterante mais comum e os teores de COC nesta forma variam de 35 a 99%, dependendo do processo de obtenção.

A cocaína apresenta longa história de uso e, na era moderna, as vias de auto-administração mais frequentes são: a intranasal e a intravenosa, para a forma de cloridrato, ou a respiratória (ato de fumar), para a forma básica. Nos últimos anos, tem havido uma mudança drástica nos padrões de uso da COC quanto à via de administração: devido ao advento do *crack*, mudou da intranasal e/ou intravenosa para a via respiratória, através do ato de fumar. As razões para este fato parecem estar embasadas no alto potencial de abuso desta forma de uso, onde os efeitos prazerosos buscados ocorrem mais rápida e intensamente quando comparados à via intravenosa. Ressalte-se ainda o crescimento de fatores ambientais e sociais, como, por exemplo, conveniência e facilidade de aquisição,

não-necessidade da parafernália relativa às drogas injetáveis e segurança quanto à impossibilidade de transmissão de doenças por esta via.

A pasta de coca, produto obtido pela maceração das folhas da planta do gênero *Erythroxylum*, é fumada em cigarros, *per se* (*basuco*), ou em combinação com tabaco ou maconha (*grimmie*). Este produto, dado o preço relativamente baixo, é bastante utilizado pelas populações jovens dos países andinos e vem se tornando popular em outras localidades. No entanto, esta forma de uso constitui um grave problema de saúde pública, devido à quantidade de impurezas presentes na primeira fase de obtenção da pasta, como, por exemplo, querosene, gasolina, metais pesados etc.

A prática de fumar, a forma básica da COC, *free base* ou mais comumente o *crack*, é fenômeno relativamente recente. Data de meados da década de 1980 a referência de o *crack* ter se tornado sério problema nas principais cidades americanas e atualmente é droga mais utilizada neste país, segundo dados do relatório de drogas publicado no ano de 2006 do Escritório contra Drogas e Crime das Nações Unidas. Na Europa, o problema emergiu no início da década de 1990. Entre nós, na cidade de São Paulo, a primeira apreensão de *crack* com análise nos laboratórios do então Serviço Técnico de Toxicologia Forense (STTF) ocorreu no final de 1992 e, à semelhança do que vem ocorrendo em outros países, o número de apreensões de *crack* subiu significativamente, superando, por vezes, aqueles relativos à forma de sal de cocaína.

CARVALHO determinou o uso de *crack* em trinta e sete amostras de urina fornecidas pelo Núcleo de Toxicologia Forense do Instituto Médico-Legal de São Paulo, treze *post mortem* e vinte e quatro provenientes de indivíduos vivos e verificou que 23% do grupo *post mortem* e 33% do grupo de indivíduos vivos foram positivas, indicando que o uso de *crack* representa importante forma de abuso de COC na Região Metropolitana de São Paulo e Grande São Paulo.

Uma das substâncias mais comumente associadas à cocaína é o etanol. Sabe-se agora, que desta interação, resulta o aparecimento de um terceiro produto, o cocaetileno, homólogo etílico da cocaína, que compartilha muitas das suas propriedades, inclusive as relativas às ações centrais, explicando desta maneira o porquê de ser esta associação tão frequente.

Além da associação cocaína/etanol, outras são também deliberadamente buscadas como, por exemplo, com *Cannabis sativa*, no *grimmie* e que objetiva, segundo relatos, o aumento do prazer ou diminuição da excitação e da compulsão pelo uso continuado. A prática de misturar cocaína com cigarros de tabaco não parece ter outra finalidade senão a possibilidade

de de o cigarro funcionar como veículo e poder ser fumado publicamente. Há também referência sobre a associação com ansiolíticos e antidepressivos, visando diminuir a ansiedade, agitação ou depressão que se seguem a seu uso.

É preciso, ainda, considerarem-se as associações que ocorrem inadvertidamente, quer com os adjuvantes ou diluentes da cocaína, quer pelo uso concomitante com outras substâncias, cujas associações poderão significar interações importantes.

Dada a facilidade na utilização do *crack*, é importante se considerar a população potencialmente exposta que, segundo alguns autores, compõe-se basicamente de indivíduos jovens do sexo masculino, idade inferior a 25 anos e baixa condição sócio-econômica. Conforme constatação recente, em nosso meio é grande o número de menores de idade envolvidos com a prática de fumar *crack*.

O material utilizado na confecção dos cachimbos, geralmente lata de cerveja ou refrigerante, copo de água, embalagem de Yakult, pedaço de cano de ferro ou PVC (cotovelo), pedaço de isqueiro ou torneira, não protegem do calor gerado para a sublimação da droga sendo comum as queimaduras. Estas não se restringem à boca, mas atingem também dedos e nariz tornando-se sinais característicos do usuário de *crack*.

O consumo de *crack* representa um alto custo para o usuário, isto pode induzir às práticas delituosas e degradantes com graves implicações sociais e legais como a prostituição, o tráfico e o furto. Além do alto risco de violência e morte entre os usuários (o homicídio parece ser a causa jurídica mais comum entre os usuários), há o risco de contágio de doenças sexualmente transmissíveis, principalmente o HIV.

Outra população de usuários de cocaína que gera graves problemas de saúde pública são as mulheres grávidas. Entre os muitos efeitos perinatais decorrentes desse uso, citam-se: retardamento do desenvolvimento fetal, malformações congênitas, placenta abrupta, cardiomiopatias, distúrbios de comportamento, microcefalia e até mesmo morte intra-uterina. O número relativamente alto de casos relacionados com a exposição materno-fetal levou à criação da expressão "bebês da cocaína" que, segundo STURNER *et al.*, constituíram o flagelo dos anos de 1990.

A frequência de uso é um dado epidemiológico de difícil obtenção, pois são poucos os trabalhos que enfocam este parâmetro de exposição. Esta informação fica mais restrita ao cumprimento ético-protocolar realizado nos experimentos com humanos. Assim, por exemplo, voluntários referem uso de aproximadamente 4 a 5 g de cocaína-pó, intranasalmente, por semana e, até 120 mg intravenosamente diários ou ainda utilização de *crack* até 3 vezes em um único

dia. Em estudo realizado com mulheres, em condição de prostituição e usuárias de *crack* referiu-se o consumo de 6 a 10 pedras por dia, resultando em valores, por dia, em torno de 50 a 100 reais.

2.2. Toxicocinética

Absorção. A velocidade de absorção e a máxima concentração plasmática atingida são dependentes das vias de introdução pelas quais ocorre a auto-administração de cocaína que, por suas características de absorção, podem ser divididas em intranasal, oral, intravenosa e respiratória, sendo a mais referida a intranasal e, recentemente, a respiratória (inalação através do ato de fumar).

A administração da cocaína na forma de base livre (*crack*, *merla*, *pasta de coca*, *freebase*), fumada pode ser comparada à via intravenosa em termos de velocidade de absorção, pico de concentração plasmática, duração e intensidades dos efeitos. O ato de fumar COC na forma de base livre oferece o meio mais rápido de penetração do fármaco na corrente sanguínea, através da absorção pelos alvéolos pulmonares. Isso resulta em maior rapidez de aparecimento e intensidade de efeitos experimentados pelo usuário, se comparada à propiciada pela via intravenosa. O *crack* leva cerca de 8 segundos para produzir seus efeitos, esse tempo contrasta com as outras vias que, em média, levam 3 a 5 min no caso da via intravenosa e de 10 a 15 min para a via intranasal. Todavia, as vias intravenosa e respiratória apresentam padrões cinéticos similares. Há referências de que efeitos intensos ocorrem em 1 a 2 min, com concentrações plasmáticas de pico de 300 a 900 ng/mL. A duração dos efeitos é considerada curta para as duas vias, sendo que aqueles relacionados à via respiratória são considerados mais pronunciados e rápidos que os observados pela via intravenosa. Daí a mudança de padrão de uso verificada nos últimos anos, pois a não estigmatização relacionada ao uso de agulhas e a possibilidade de busca imediata de doses adicionais do fármaco constituem um componente particular de reforço.

Quando o indivíduo fuma o *crack* absorve, além da base livre de COC, o éster metilandroecgonina, produto de pirólise da COC. A eficiência do ato de fumar (disponibilidade química), no que se refere à velocidade e à quantidade de COC a ser liberada para a corrente sanguínea em condições de produzir o efeito desejado, depende de vários fatores, como, por exemplo: a porção do fármaco sujeita à pirólise, a temperatura usada para vaporizar a COC, o recipiente onde a *crack* é aquecida, a condensação da base livre nos dispositivos utilizados para fumar. Além disso, a quantidade de COC inalada depende

também da efetividade da tragada e, portanto, varia com a experiência do usuário.

A prática do "cafunar" consiste em se dispor os cristais de cloridrato de cocaína enfileirados em superfície lisa, cada fileira com aproximadamente 10 a 30 mg que são aspirados de tal forma que a absorção ocorre pela mucosa nasal. A prática é geralmente feita em grupos, em média de três vezes por reunião e em intervalos de 20 a 30 min, tempo que geralmente duram os efeitos relacionados à euforia. A utilização da COC pela via intranasal (aspiração nasal), ou pela mucosa bucal, propicia a absorção através das membranas naso-orofaríngeas, com baixa velocidade de absorção devido às propriedades vasoconstritoras do fármaco. A administração por esta via produz teores plasmáticos menores por um tempo mais prolongado devido à velocidade mais lenta de absorção. A concentração plasmática de pico ocorre, em média, após 30 min e está condicionada às diferenças na efetividade da técnica da aspiração (deglutição parcial da dose) do fármaco e às características individuais do usuário, que produzem diferentes níveis de vasoconstrição da mucosa, possibilidade de ocorrer biotransformação na própria mucosa etc. Embora mais lenta no aparecimento dos efeitos, esta via apresenta-os em termos de magnitude, comparável aos relativos à via intravenosa. Doses de aproximadamente 0,4 mg/kg de peso corpóreo (30 a 40 mg) são associadas a pico de concentração plasmática de 50 ng/mL, enquanto que aquelas correspondentes a 1-2 mg/kg estão associadas a 100-200 ng/mL.

A via oral foi questionada como viável em termos da estabilidade química do fármaco e de sua biodisponibilidade, no entanto também mostra-se efetiva. Após uma fase de aproximadamente 30 min, onde não há detecção plasmática, a absorção gastrintestinal é rápida e o pico de concentração plasmática geralmente ocorre entre 45 e 90 min. O retardamento da absorção pela via oral, em relação ao que ocorre na mucosa naso-orofaríngea, é explicado pela ionização da cocaína no meio ácido do estômago e a demora em atingir o meio menos ácido do intestino delgado, local onde a forma não-ionizada prevalece, levando a uma maior velocidade de absorção.

Distribuição e eliminação. A cocaína liga-se às proteínas plasmáticas apresentando alta afinidade pela α -1-glicoproteína ácida, e baixa, porém significativa, pela albumina. A fração livre situa-se entre 67 e 68% da quantidade absorvida, na faixa de concentração de 300 a 1.500 ng/mL, e, embora independente da concentração, varia com a mudança de pH (77 e 49% respectivamente em pH sanguíneo 7,0 e 7,8). Apresenta velocidade de distribuição relativamente rápida, o que leva à controvérsia entre os autores sobre a adoção de modelo mono ou bicompartimental para o estudo de sua cinética.

O acúmulo verificado no fígado é compatível com a suposição de que há receptores hepáticos com alta afinidade pela cocaína. A incorporação da COC no cabelo se dá por mecanismos ainda não totalmente determinados. Supõe-se que ocorra por difusão passiva para o folículo piloso.

O caráter lipofílico da cocaína faz com que a substância atravesse prontamente a barreira hematoencefálica (BHE) e dados experimentais sugerem que seja sequestrada pelos adipócitos e, conseqüentemente, se acumule no sistema nervoso central (SNC). A transferência placentária e a secreção láctea estão bem estabelecidas.

A transferência placentária é muito estudada, em virtude da importância que assume o abuso de cocaína por mulheres grávidas. São várias as referências sobre a detecção de COC e produtos de sua biotransformação em sangue de cordão umbilical, líquido amniótico, urina, mecônio, cabelo e tecidos de neonatos. Há evidências de que a cocaína atravessa a barreira placentária numa velocidade 80% daquela relativa à antipirina, marcador de simples difusão, e apresenta características de transporte passivo, o que é consistente com o caráter lipídico deste fármaco.

Foi também reportada a presença de COC no sêmen de usuários após experimentos controlados, em que a exposição ocorreu pelas vias intranasal, respiratória e intravenosa.

A biodisponibilidade da COC fumada é de aproximadamente 70%, o que é explicado pelo fato, já mencionado, de que há cerca de 26% de perda da cocaína na forma básica, antes de ser inalada, e de que tal perda pode se dar por decomposição ou condensação no dispositivo utilizado para este fim. A biodisponibilidade pela via intranasal é referida como sendo da ordem de 60 a 80%.

A eliminação da cocaína é predominantemente controlada pela sua biotransformação que, devido às características da molécula, é muito extensa, sendo apenas pequenas quantidades excretadas inalteradas na urina (em média menos que 10%).

O *clearance* renal da cocaína é de aproximadamente 6% do total, que por sua vez é consideravelmente maior do que aquele que pode ser atribuído ao fluxo hepático (aproximadamente 50% do total). Isso sugere mecanismos extra-hepáticos e extra-renais de *clearance* do fármaco. Com efeito, a COC, que é quimicamente a benzoilmetilecgonina, após absorvida, é rapidamente biotransformada a éster metilecgonina (EME), que constitui 32 a 49% da excreção urinária da cocaína e benzoilecgonina (BE), 29-45% da excreção urinária. Além do EME e BE, seus principais produtos de biotransformação, há outros, como ecgonina, norcocaína e benzoilnorecgonina em menor porcentagem (Figura 1).

A benzoilecgonina é originada através de hidrólise espontânea ou por reação catalisada pelas carboxilesterases (EC 3.1.1.1). O éster metilecgonina resulta da hidrólise do grupo benzoato da COC e ocorre por ação de colinesterases plasmática e hepática. A colinesterase plasmática que medeia esta reação é a EC 3.1.1.8, também denominada pseudo-colinesterase, cujo substrato principal é a benzoilcolina. Em indivíduos com polimorfismo genético, sensíveis à succinilcolina, a atividade colinesterásica plasmática é muito menor, o mesmo ocorrendo em fetos, crianças, idosos, gestantes e pessoas com doenças hepáticas ou que sofreram infarto do miocárdio. Potencialmente o efeito do fármaco poderá estar aumentado nessas populações. Este dado é de importância na exposição materno-fetal em relação aos riscos do feto às ações do fármaco, pois além das vias de biotransformação alteradas, a imaturidade da barreira hematoencefálica (BHE) constitui um elemento a mais para eventuais danos neurológicos.

Outra via de biotransformação da cocaína é a que resulta na norcocaína (NCOC), produto farmacologicamente ativo, excretado na urina apenas em pequena fração (2 a 6%). Esta via é mediada pelo sistema citocromo P-450 por N-desmetilação direta ou seguida à oxidação da cocaína pelo sistema de monooxigenases FAD-dependente. A norcocaína é então convertida, por ação dos dois sistemas enzimáticos,

à N-hidroxinorcocaína, com posterior oxidação ao radical nitróxido de norcocaína, e eventualmente ao ion nitrosônio, comprovadamente eletrofílico.

A presença BE e NCOC no cérebro reflete as concentrações plasmáticas e não parece haver evidências de envolvimento das enzimas microsômicas cerebrais na biotransformação oxidativa da cocaína.

Em 1979, foi demonstrada, pela primeira vez, a formação do éster etílico da benzoilecgonina nos casos onde há o consumo concomitante de cocaína e etanol. Este produto, denominado de benzoiletilecgonina ou cocaetilen (CE) é resultado da etil transesterificação, em que o grupo carboximetil da cocaína é transesterificado a carboxietil na presença de etanol, mediada por carboxilesterases (EC 3.1.1.1). Um dos aspectos mais importantes da formação do CE é a constatação de que este produto possui ação farmacológica comparável à da COC.

Dada sua semelhança estrutural com a COC, a CE, segue os mesmos padrões cinéticos que o precursor. Assim, à semelhança da COC, apresenta alta afinidade pela α -1-glicoproteína ácida, atravessa a barreira placentária em velocidade similar à da cocaína e sofre biotransformação pelas mesmas vias que a cocaína, resultando em benzoilecgonina, éster etilecgonina, norcocaetilen e outros produtos ativos resultantes da sua oxidação (Figura 1).

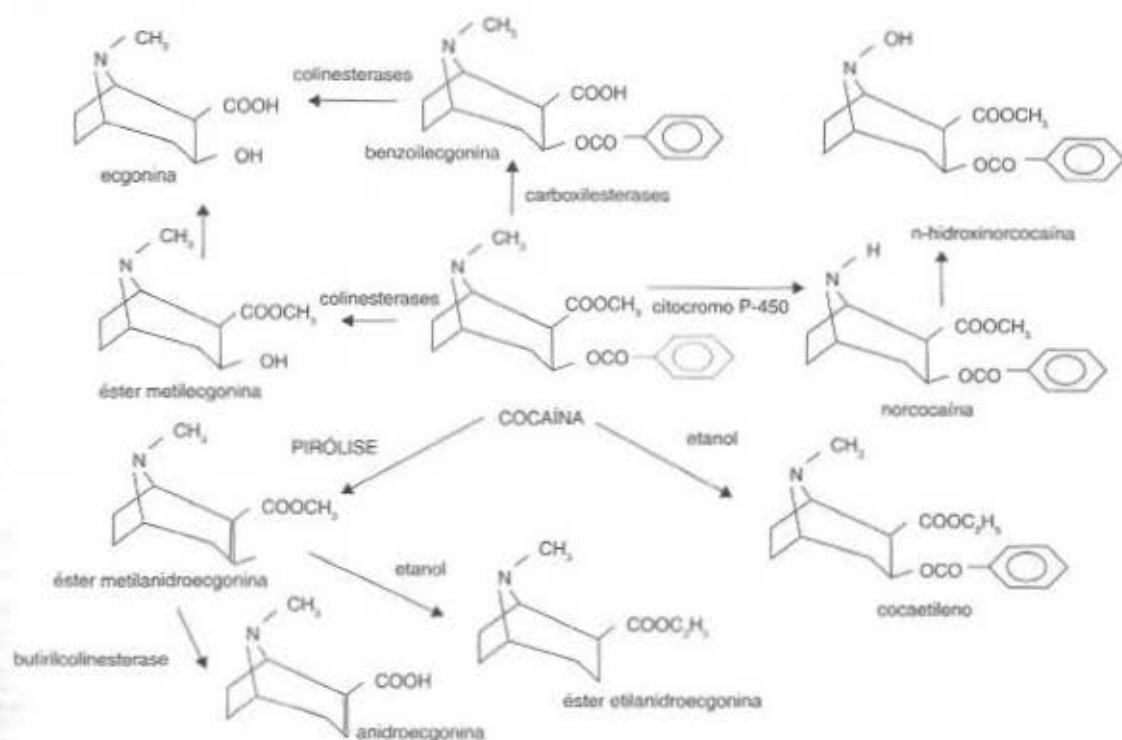


Figura 1. Produtos de biotransformação, pirólise e transesterificação da cocaína.

Quando o *crack* é fumado, além da COC, seus produtos de biotransformação e da CE, um outro produto que também aparece na urina é o éster metilandroecgonina (metilecgonidina), um subproduto que se forma pela degradação térmica quando a cocaína é fumada. A metilecgonidina já foi identificada em várias amostras biológicas de usuários fumadores de *crack* e é considerada um marcador desta forma de uso. A metabolização do EMA segue vias semelhantes ao da COC, é convertido no organismo a androecgonina por hidrólise enzimática, pela via das butirilcolinesterases, e não enzimática. Análoga à formação de CE, o EMA sofre transesterificação na presença de etanol, sendo convertido em éster etilandroecgonina que permite estimar o consumo de crack concomitante ao etanol. Ainda o éster metilnorandroecgonina, formado por desmetilação, pode ser convertido, na interação com etanol, a éster etilnorandroecgonina ou este pode ser formado por N-desmetilação do éster etilandroecgonina. Este metabolismo ainda não está bem esclarecido, o que se sabe é que a extensão da biotransformação do EMA depende da atividade enzimática nos órgãos e esta atividade diminui na seguinte ordem: fígado > pulmões > rins > cérebro.

Além das controvérsias sobre os modelos farmacocinéticos, dados sobre a meia-vida plasmática de eliminação da COC diferem nos experimentos descritos na literatura, talvez devido às variações individuais nos níveis de colinesterases.

Os parâmetros cinéticos para a cocaína variam de acordo com a via de administração. Embora se utilize o modelo monocompartimental para seu estudo, há autores que postulam a utilização do modelo bicompartimental ou ainda tricompartmental devido à velocidade com que ocorre sua distribuição e biotransformação.

Os dados sobre a meia-vida plasmática de eliminação da COC diferem nos experimentos descritos na literatura. Para a via inalatória, a maioria dos trabalhos constantes da literatura referem estar entre 50 e 78 min, para a respiratória e intravenosa os $t_{1/2}$ (β) constantes dos trabalhos consultados se encontram, respectivamente, entre 38 e 58 e 40 a 67 min.

Com relação ao CE, estudos demonstram um valor de meia-vida de eliminação que varia de 138 a 155 minutos. Cerca de 3 a 5% da dose de COC são convertidos ao etil composto.

O volume de distribuição aparente (V_d) da COC é de aproximadamente 2 L/kg (1,5 a 2,7 L/kg) e para a BE é de 0,7 L/Kg. O V_d da COC é maior que o volume da água total corpórea, porém bem menor que outros fármacos que apresentam ampla distribuição.

Isto significa que acumula em certos tecidos, e os estudos *post mortem* mostram concentrações muito maiores no cérebro e no fígado que no sangue.

2.3. Toxicodinâmica

Após a utilização da COC em doses recreacionais, há elevação temporária das concentrações de norepinefrina (NE) e dopamina (DA) com subsequente redução a valores abaixo dos normais. Estas concentrações são relacionáveis, respectivamente, com os estados de euforia e depressão experimentados pelos usuários de cocaína.

O provável mecanismo de ação no SNC é o bloqueio da recaptação da DA nas fendas sinápticas, que parece ocorrer devido à ligação da cocaína aos sítios transportadores de dopamina. O acúmulo de dopamina nos receptores pós-sinápticos D1 e D2 parece ser o mecanismo fisiopatológico pelo qual ocorre a euforia. A consequência do acúmulo do neurotransmissor é a indução dos receptores pré-sinápticos decorrentes do mecanismo de auto-regulação e subsequente depleção do neurotransmissor. Da mesma forma, a estimulação adrenérgica parece ocorrer pelo mesmo mecanismo, sendo que no uso crônico de cocaína, tanto a NE quanto a DA se tornam significativamente reduzidas no cérebro. A diminuição da dopamina cerebral pode resultar em anormalidade das vias dopaminérgicas, levando a complicações psiquiátricas.

Cerca de 75% da dopamina no cérebro encontra-se na via nigro-estriada, cujos corpos celulares se situam na substância negra e cujos axônios terminam no corpo estriado. A segunda via importante é a via mesolímbica/mesocortical (corpos celulares do mesencéfalo), cujos feixes se projetam para o sistema límbico. A terceira via é a do sistema túbero-hipofisário, um grupo de neurônios que segue seu trajeto do núcleo arqueado do hipotálamo para a eminência mediana e a hipófise, cujas secreções são por ele controladas. Há também vários neurônios dopaminérgicos locais no córtex olfatório e bulbo, bem como na retina.

Sabe-se atualmente que existem duas famílias de receptores de dopamina: um grupo onde se enquadram os receptores D1 e D5, e outro onde se enquadram os receptores D2, D3 e D4. O receptor D2 está presente em maior concentração no corpo estriado e núcleo acumbens e a sua estimulação é associada a comportamento psicótico.

A Tabela 1 relaciona a distribuição de receptores de dopamina com o efeito produzido.

Tabela 1. Efeitos gerados pela dopamina em função do local da interação com receptores.

Distribuição de receptores	Função
Córtex	Reatividade, humor.
Sistema límbico	Emoção, comportamento estereotipado.
Gânglios da base	Controle motor.
Hipotálamo	Controle autônomo e endócrino.
Hipófise	Controle endócrino.

Os mecanismos relacionados ao bloqueio da recaptção de serotonina não estão bem estabelecidos. Sabe-se apenas que, à semelhança da dopamina e norepinefrina, há interferência nos sítios transportadores com possível bloqueio da recaptção e, com o uso crônico, há diminuição na biossíntese do neurotransmissor.

A cardiotoxicidade da cocaína é comprovada e o exato mecanismo pelo qual ocorre ainda não está totalmente elucidado. Infere-se porém, dos resultados experimentais, que há um sinergismo das ações simpatomimética (inibição da recaptção de catecolaminas) e anestésica (bloqueio dos canais de Na^+). A inibição do influxo de sódio nas células cardíacas prejudica a condução do impulso nervoso, criando substrato ideal para a ação da norepinefrina de gerar taquicardia e eventualmente fibrilação ventricular. Essa ação adrenérgica é corroborada pela estimulação central do hipotálamo e medula que, além da taquicardia, originam constrição vascular periférica e subsequente elevação da pressão sanguínea e velocidade do pulso verificadas na intoxicação por cocaína. A estimulação adrenérgica aumenta os níveis de cálcio intracelular e o antagonismo da cocaína às substâncias bloqueadoras dos canais de cálcio. O aumento do fluxo de cálcio (Ca^{2+}) através das membranas celulares é tido como outro provável mecanismo de ação.

Há ainda estudos demonstrando a possibilidade de envolvimento de receptores de glutamato nos efeitos gerados pela cocaína. O glutamato é um neurotransmissor envolvido em transmissões sinápticas excitatórias rápidas, na maioria das sinapses do sistema nervoso central. Os receptores de glutamato concentram-se principalmente no córtex, gânglios da base e nas vias sensoriais.

Tem sido demonstrado que a letalidade e os efeitos convulsivantes gerados pela administração de dose aguda de cocaína são diminuídos quando se realiza um pré-tratamento com antagonistas de receptores de glutamato. Parece, entretanto, que o comportamento estereotipado está mais relacionado às

vias dopaminérgicas, pois este pode ser inibido por um antagonista dopaminérgico, como o haloperidol.

Em 1990 foi proposto que o EMA poderia ter efeito colinérgico devido à similaridade de sua estrutura química com a arecolina e com a anatoxina. A suposição pôde ser fortalecida por estudos realizados por ERZOUKI *et al.*, em 1995, em que a administração intravenosa do fármaco em coelhos pareceu diminuir a pressão arterial média, os batimentos cardíacos e a taxa respiratória. Estes resultados corroboraram os achados em outros estudos nos quais foi verificada a ação muscarínica *in vitro*, e com os achados de SCHEIDWEILER *et al.* que verificaram, após administração do fármaco em carneiros, rápida hipotensão, efeito este, antagonizado competitivamente pelo metilbrometo de atropina. O efeito inotrópico negativo do EMA em miocárdio ventricular, resultante da estimulação dos receptores muscarínicos que é concentração-dependente e potenciado pelo óxido nítrico, ocorre devido à inibição da disponibilidade de cálcio durante o processo de excitação-contracção. Isto sugere que os efeitos cardiotoxicos da COC combinados com os efeitos do EMA, no caso de uso de *crack*, levam à complicação cardiopulmonar aguda mais intensa do que outras vias de administração da COC.

2.4. Doses usadas e o fenômeno de tolerância

Os dados resultantes das investigações toxicocinéticas são, obviamente, relacionados a experimentos controlados e embora visem simular situações reais de uso, não o fazem com 100% de êxito, uma vez que a droga de rua é frequentemente adulterada e portanto com teores variáveis de COC.

Nos experimentos com voluntários humanos, procura-se relacionar as concentrações sanguíneas com os efeitos observados e que são, via de regra, aqueles buscados pelos usuários. COOK *et al.*, em 1985, demonstraram que 50 mg de base livre fumada em intervalos de 30 seg e por 5 min, induzem a efeitos psicológicos e cardíacos da mesma ordem de magnitude que 20 mg de COC.HCl por via intravenosa. Com efeito, nos experimentos onde se enfocam dados sobre o hábito de fumar *crack* ou o uso intravenoso da COC, as quantidades variam entre 25 e 50 mg, enquanto naqueles onde a investigação é a aspiração nasal, as doses individuais se encontram entre 30 a 70 mg. Essa situação parece mimetizar o uso na farmacodependência e há referências de que a média de uso por farmacodependente seja de 4 a 5 g por semana.

A tolerância aos efeitos comportamentais da cocaína parece ocorrer em usuários crônicos após consu-

mo de altas doses e consiste na diminuição dos efeitos eufóricos e fisiológicos. Fumadores de base livre reportam uso de quantidades que excedem a 1 g, considerada letal para indivíduo adulto. Os experimentos de EMMETT *et al.* e KATZ *et al.*, ambos em 1993, demonstraram haver tolerância aos efeitos da cocaína em exposições crônicas. A tolerância é, entretanto, considerada modesta quando comparada à que ocorre com outros estimulantes, como por exemplo os anfetamínicos.

Em relação às respostas cardiovasculares parece haver o desenvolvimento de taquifilaxia e o mecanismo hipotético parece estar relacionado com envolvimento de receptores α -2 pré-sinápticos. Há referências também à ocorrência de tolerância reversa que se caracteriza de duas maneiras: a) excitação aumentada obtida com doses menores em usuários crônicos, fato que poderia ser explicado pela diminuição na biossíntese de serotonina, que leva a uma potencialização da ação excitatória da dopamina e b) aumento da susceptibilidade ao aparecimento de convulsões em doses consideradas recreacionais, sem que haja alteração dos níveis sanguíneos e cerebrais da COC (*kindling* farmacológico) que também ocorre, por vezes, após o uso crônico.

2.5. Dependência e síndrome de abstinência

As vias dopaminérgicas parecem estar envolvidas com os mecanismos da euforia e do comportamento compulsivo em busca da cocaína, que caracterizam o fenômeno de dependência desenvolvido pelo fármaco. A cocaína é considerada a substância com maior potencial de abuso que se tem conhecimento e isto se deve à sua poderosa capacidade de produzir reforço positivo (efeito desejado), o que é atribuído à potenciação da neurotransmissão dopaminérgica dos neurônios mesocorticais e mesolímbicos.

A depleção da dopamina após o aumento que ocorre no início da exposição à COC está relacionada com o comportamento de busca: o usuário crônico se auto-administra repetidamente o fármaco para aumentar os níveis da DA. A cronicidade deste processo, ou seja, reforço/comportamento de busca, expresso por aumento/diminuição dos níveis de DA, constitui a base bioquímica do ciclo euforia/disforia, que caracteriza o desenvolvimento da farmacodependência à cocaína. Há dados de estudos em animais que confirmam que anticorpos anticocaína podem inibir os efeitos de reforço da cocaína num modelo de auto-administração em animais.

A retirada da cocaína após o uso crônico pode resultar em depressão, fadiga, irritabilidade, perda do de-

sejo sexual ou impotência, tremores, dores musculares, distúrbios da fome, mudanças do EEG e dos padrões de sono. Esses sinais e sintomas constituem, caracteristicamente, reforços negativos que fazem da interrupção do uso de cocaína um difícil empreendimento individual e poderiam, segundo alguns autores, configurar a síndrome de abstinência com conseqüente aceitação da existência da neuroadaptação (dependência física).

Entretanto, a falta de sintomas clássicos de aparecimento de síndrome de abstinência nos mesmos moldes, por exemplo, ao que ocorre na farmacodependência à morfina, cuja retirada exige a substituição por outro fármaco que interaja nos mesmos sítios, leva, à luz dos conhecimentos atuais, à não aceitação, por parte de vários autores, do caráter físico da dependência à cocaína. Por outro lado, poder-se-ia inferir que, por ser esta sintomatologia decorrente da depleção de neurotransmissores cerebrais, onde dentre outros fenômenos, há indução de receptores devido aos mecanismos de auto-regulação, poderia por si só configurar a neuroadaptação ao fármaco.

Ressalte-se ainda que o estabelecimento destes fenômenos deve levar em consideração a deficiência dos modelos animais em relação à ausência dos fatores sociais e psicológicos e fora do contexto de auto-administração a múltiplas drogas, que claramente têm papel importante na farmacodependência humana. Como exemplo, pode-se citar o ato de fumar base livre que, por constituir via de administração "socialmente" aceita, posto que não necessita da parafernália associada a drogas ilícitas (agulhas, seringas etc), propicia a busca imediata de doses adicionais do fármaco e é, por isso, considerado um componente particular do reforço, associado ao uso compulsivo e mais intenso, que contribui para acelerar o desenvolvimento de farmacodependência. Adicionalmente é necessário considerar que o rápido aparecimento dos efeitos no centro do prazer mediado pelo neurotransmissor dopamina faz do *crack* uma droga extremamente "atraente" para o usuário. No início o *crack* provoca sensações de extremo prazer que é denominada *rush* ou *flash*, essas sensações são de intensa euforia, ilusão de onipotência e autoconfiança.

Os ciclos intermitentes de consumo repetido da droga denomina-se padrão *binge* e pode durar dias. O término do *rush* é caracterizado por disforia, compulsão e fissura para a nova administração da droga (*craving*). Quando o indivíduo está na fase de *craving*, pode se tornar agressivo e utilizar qualquer recurso para obter a droga como roubar, vender seus pertences e dos familiares e prestar favores sexuais.

Geralmente o usuário, no padrão *binge*, não se alimenta, não dorme, não tem cuidados básicos de

higiene, perde o interesse por sua aparência física. Além do *craving*, uma gama enorme de outros efeitos pode surgir, e que se intensificam com o uso crônico: agitação, disforia, paranóia, delírio e alucinações. Destaca-se, dentre esses efeitos, a paranóia, que se caracteriza por um medo terrível de serem descobertos (principalmente pela polícia ou por um parente), descrevendo o temor de serem apanhados fazendo uso da droga. Gradualmente os usuários desenvolvem tolerância e necessitam de doses cada vez maiores; por outro lado, apresentam maior frequência e maior grau de ansiedade, paranóia e depressão com o uso crônico, assim como surgem pensamentos paranóides muito intensos.

No estudo do *craving*, resultados interessantes têm sido obtidos na aplicação de técnicas de neuroimagem. Indivíduos dependentes de cocaína frequentemente experimentam esta sensação (*craving*) quando são expostos a desencadeantes ambientais, como estímulo audiovisual que pode ser provocado por vídeo contendo imagens e sons relacionados à cocaína. Técnicas de tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional demonstraram que o estímulo audiovisual pode estar relacionado com o aumento do metabolismo regional de glicose no córtex pré-frontal dorsolateral, amígdala, e no cerebelo; além disso, foi evidenciado o aumento de fluxo sanguíneo após estimulação audiovisual nas áreas límbicas, particularmente o cíngulo anterior e a amígdala. Estes achados demonstram que os fatores externos apresentam papel importante nas recaídas.

2.6. Efeitos tóxicos decorrentes do uso abusivo

As consequências do uso abusivo de cocaína se expressam no aparecimento de efeitos tóxicos, cuja intensidade varia de acordo com as condições de exposição, sendo muito frequente a ocorrência de intoxicação aguda, cujas manifestações mais comuns incluem estimulação central profunda com psicoses, convulsões, arritmias ventriculares com disfunção respiratória que podem levar à morte. É também verificada hiperpirexia severa e, às vezes, infarto do miocárdio que, aliás, pode ocorrer mesmo em doses terapêuticas de COC, nos casos onde é usada como anestésico.

Os distúrbios decorrentes do uso crônico são de natureza diversa, ressaltando-se os de ordem psiquiátrica, respiratórios e cardiovasculares, dentre outros.

Distúrbios psiquiátricos. A euforia que se segue ao uso de COC é intensa e ocorre em bases previsíveis. Há profunda alteração de humor frequentemente acompanhada de sensação de aumento de

energia, vigília e autoconfiança, com comportamento grandiloquente. Além disso, promove a sensação de supressão de medo e pânico, o que aumenta a euforia. As funções da memória nos processos de julgamento se tornam prejudicadas e o usuário aparenta confusão mental. Pode ocorrer agitação, convulsão e comportamento violento com paranóia.

Após a utilização de doses recreacionais de COC, a habilidade de dirigir fica seriamente afetada por comportamentos imprudentes e agressivos, associados ao senso de poder e atitudes bizarras. É ainda frequente o comprometimento da percepção visual com aparecimento de halos de luz no campo visual, sintomatologia esta que claramente reflete os riscos eminentes que advêm do ato de dirigir sob a influência desta substância.

Há ocorrência de manifestações auditivas e visuais psicóticas e de desilusão paranóica, o que pode levar, em alguns casos, a comportamento suicida ou homicida. Pode ocorrer desorientação mental, comprometimento da memória imediata e disfunção cerebral com aparecimento de psicose tóxica com alucinações tácteis (sensação de insetos rastejando sobre a pele) que podem, por vezes, originar ulcerações na pele decorrentes das tentativas de se livrar dos parasitas imaginários. Anormalidades de humor e comportamentais, normalmente observadas em farmacodependentes de COC, são similares às de pacientes com depressão e esquizofrenia, nos quais se identificou diminuição dos níveis de serotonina cerebral.

A utilização de pequenas doses aumenta a libido e os prazeres sexuais pelo retardamento da ejaculação e o uso crônico eventualmente culmina em impotência sexual ou frigidez. A disfunção sexual é a causa mais frequente de busca de ajuda médica.

Distúrbios respiratórios. Os distúrbios respiratórios estão diretamente relacionados com a via de administração. Assim, a aspiração frequente, na forma de cloridrato, promove hiperemia reativa da mucosa nasal, com aparecimento de rinite, devido à vasoconstrição. A inalação pode provocar deposição de adulterantes nos seios etmoidais, levando ao aparecimento de sinusite.

Os danos respiratórios mais importantes decorrentes do hábito de fumar *crack* são conhecidos como "pulmões de *crack*". Entre os efeitos inclui-se o aparecimento de bronqueolite obstrutiva, infiltrados e granulomas pulmonares, broncoespasmos, dispnéia, tosse, opacidades pulmonares e rinorréia de líquido pleural.

Quando o adulterante é o talco, pode levar à fibrose pulmonar. Dependendo da procedência da forma básica utilizada, outros compostos são passíveis

de inalação. A pasta de coca, por exemplo, além dos alcalóides da planta, apresenta resíduos de querosene, gasolina, chumbo e manganês.

Distúrbios cardiovasculares. Os efeitos no sistema vascular independem da via de administração pela qual se dá a exposição.

A capacidade que a COC apresenta de aumentar a frequência cardíaca e a pressão sistólica, bem como a sobrecarga cardíaca pela vasoconstrição periférica, resultam num aumento da demanda cardíaca de oxigênio. Aumenta também a resistência vascular da coronária, reduzindo o aporte de sangue para o miocárdio. Foi demonstrada a sua ação como pró-coagulante, aumentando a agregação plaquetária. A combinação desses efeitos pode resultar em eventos isquêmicos cardíacos, como infarto do miocárdio ou angina pectoris.

A taquicardia resulta tanto da ação periférica, por aumento da estimulação dos receptores β -adrenérgicos no miocárdio, como por estimulação central hipotalâmica. Os experimentos mostram que o limiar de fibrilação ventricular é diminuído na estimulação cardíaca simpática. Parece explicar este fato, o desequilíbrio homeostático do cálcio intracelular, que contribuiria para o início e manutenção da fibrilação ventricular, com comprometimento ainda maior na já comprometida condução do impulso nervoso, devido ao bloqueio dos canais de sódio. O coração pode responder à intensa estimulação ventricular ectópica com taquicardia, fibrilação ventricular e parada cardíaca. Cita-se também aparecimento de miocardite, cardiomiopatia e endocardites, essas últimas relacionadas à via intravenosa.

A hipertensão decorrente da estimulação adrenérgica é apontada como o principal fator na patogênese do infarto ou da hemorragia cerebral, por causar vasoconstrição ou vasoespasma principalmente em adulto jovem, e cujo desenvolvimento parece estar associado a anormalidades cérebro-vasculares, incluindo aneurismas. A literatura refere que o acidente vascular cerebral (AVC) pode ser isquêmico ou hemorrágico, e sua patogenia parece ter relação com a forma de uso.

Distúrbios hepáticos. Os produtos de biotransformação resultantes da bioativação oxidativa hepática (N-hidroxinorcocaina, nitróxido de norcocaina e íon nitrosônico) apresentam o potencial de se ligarem covalentemente a proteínas celulares, resultando no desenvolvimento de necrose hepática. Embora persistam divergências sobre as comprovações da relação direta de causa e efeito para os danos hepáticos associados a esses produtos, há crescentes evidências clínicas do efeito hepatotóxico. Já foram referidos au-

mentos de aspartato aminotransferase e de bilirrubina bem como necrose de parênquima hepático.

Experimentos em ratos e camundongos revelam que, após exposição aguda à COC, evidenciou-se dano hepático por aumento significativo dos níveis de transaminase e degeneração gordurosa do hepatócito, acompanhada de necrose parenquimal.

Há referências de detecção de N-hidroxinorcocaina também em cérebros de animais de experimentação, o que pode levar a conjecturas sobre seu papel na neurotoxicidade apresentada pela COC.

Os farmacodependentes em COC frequentemente são fumadores habituais de maconha ou tabaco. A COC, assim como o tetraidrocannabinol, apresenta efeitos cardiovasculares, o que indica haver uma possibilidade de potencialização entre os dois agentes, como de fato observaram FOLTIN *et al.*, em experimento onde foi demonstrado haver aumento adicional na frequência cardíaca e pressão sanguínea em relação aos efeitos observados com cada um dos agentes em separado. Alguns estudos avaliam que os efeitos deletérios da cocaína na oxigenação do miocárdio são exacerbados pela utilização concomitante de cigarros de tabaco.

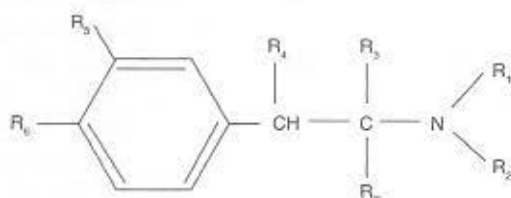
Pode ocorrer potencialização com outros anestésicos locais utilizados como adulterantes, sendo que pode advir dessa interação colapso cardiovascular com assistolia e óbito.

A interação com álcool etílico é muito frequente e pode resultar em efeitos cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão sanguínea) mais acentuados que aqueles observados com cada agente em separado. Embora o mecanismo preciso pelo qual ocorre esta interação não esteja ainda bem esclarecido, uma das possibilidades é a formação de um produto resultante da transesterificação enzimática hepática da COC na presença de etanol – o cocaetileno (CE) – que pode promover os efeitos aditivos ou sinérgicos.

O cocaetileno acha-se presente em concentrações significantes em amostras de cérebro provenientes de necrópsias de casos de *overdose* por cocaína. Estudos *in vitro* demonstram ser o CE equipolente à cocaína no bloqueio de recaptação pré-sináptica da dopamina.

3. ANFETAMÍNICOS

O termo "anfetamínicos" refere-se ao grupo de substâncias composto pela anfetamina e seus derivados (Tabela 2). Quimicamente, apresentam o esqueleto básico da β -fenetilamina e farmacologicamente atuam como aminas simpatomiméticas.

Tabela 2. β -fenetilamina e seus derivados

Substância	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
anfetamina	H	H	H	H	H	H	CH ₃
clorfermina	H	H	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃
diethylpropion	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	O	H	H	CH ₃
efedrina	H	CH ₃	H	OH	H	H	CH ₃
fenfluramina	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	CH ₃
fenilefrina	H	CH ₃	H	OH	OH	H	H
feniprazina	H	NH ₂	H	H	H	H	CH ₃
femproporex	CH ₂ CH ₂ CN	H	H	H	H	H	CH ₃
fentermina	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃
metanfetamina	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃

A anfetamina foi sintetizada em 1887, por Lazar Edelman porém, seus efeitos farmacológicos só foram estudados a partir do final da década de vinte, época em que foi largamente utilizada no tratamento da obesidade, narcolepsia, hipotensão e síndrome de hiperatividade em crianças. A metanfetamina foi sintetizada em 1919 e seu dextro isômero é considerado o derivado anfetamínico com maior potencial de abuso. Data de 1937 a primeira referência à comercialização controlada da anfetamina, o que se deu em razão de suas propriedades estimulantes e reforçadoras.

Durante a Segunda Guerra Mundial os alemães e aliados usavam a anfetamina para combater a fadiga e melhorar o estado de alerta de suas tropas. Os japoneses utilizavam anfetamina não apenas em suas tropas, mas também em trabalhadores civis, para aumentar a produtividade. Foi necessário grande esforço para conter o uso disseminado dessa substância, através de estrito controle de produção, programas maciços de educação e severas penalidades. Antes do recrudescimento da popularidade da cocaína na década de 1970, a metanfetamina era responsável por cerca de 80% dos casos de pacientes adolescentes, usuários de drogas nos Estados Unidos.

3.1. Padrões de uso

Dentre os estimulantes, os anfetamínicos ainda constituem um sério problema em nível mundial. É

um grupo que normalmente está presente dentre os encontrados nos programas de verificação de drogas no ambiente de trabalho. No Brasil, é importante fármaco de abuso entre os caminhoneiros que fazem uso dos chamados "rebites" para enfrentar as extenuantes jornadas. Em estudo realizado por SILVA *et al.*, verificou-se que 4,14% das 483 amostras de urina, provenientes de caminhoneiros de várias regiões do Brasil, foram positivas para um ou mais fármacos de abuso, sendo que, dentre estas, a frequência de derivados anfetamínicos em associação ou como único grupo encontrado, foi de 85%. Outro estudo realizado por NASCIMENTO *et al.* (2007), em Minas Gerais, feito através de preenchimento de questionários por caminhoneiros, demonstrou que 66% destes na região de Passos utilizavam anfetaminas durante os percursos de viagem. Estes resultados são alarmantes, uma vez que as amostras foram doadas e os questionários preenchidos voluntariamente, mostrando assim que não há percepção por parte do motorista de que se trata de uso indevido de droga e mais, que esta conduta constitui, à semelhança do uso do etanol, direção perigosa.

A anfetamina é o protótipo de uma classe de compostos não catecolamínicos que produz acentuada ação estimulante no SNC, mais persistente que a da cocaína, o que torna os anfetamínicos atrativos como fármacos de abuso. Por aumentar o estado de alerta físico e mental, os anfetamínicos são muito

populares entre os indivíduos que necessitam de vigília prolongada como, por exemplo, motoristas e estudantes. Alguns estudos realizados em populações de estudantes de medicina demonstraram um significativo aumento de uso de anfetaminas após o início do curso.

Com o uso de anfetaminas, o desempenho mental melhora em tarefas tediosas simples, muito mais do que tarefas difíceis, e foram usadas para melhorar o desempenho de soldados, pilotos militares e outros que necessitam permanecer alertas em condições extremamente fatigantes.

No Brasil, a anfetamina e seus derivados utilizados como anorexígenos ou nos distúrbios de hiperatividade em crianças, têm sua comercialização sujeita às exigências da portaria 344 da Secretaria da Vigilância Sanitária, enquanto que aqueles utilizados em formulações como descongestionantes nasais, por exemplo nafazolina, efedrina e fenilefrina, são de venda livre. Os anfetamínicos com propriedades alucinógenas são de uso proscrito em nosso país.

O uso terapêutico dos anfetamínicos baseia-se em sua propriedade de estimular o SNC. São capazes de estimular o centro respiratório medular (efeito analéptico) bem como aumentar a atividade motora, melhorar o humor, aumentar o limiar da fadiga e causar insônia. Têm sido amplamente utilizados no tratamento de obesidade devido ao efeito anoréxico. A anfetamina não é mais recomendada para estes fins em função de seu potencial de abuso. Estima-se que 80% dos anfetamínicos produzidos legalmente destinam-se às terapias de redução de peso e 25% dos casos relatados de abuso de anfetamínicos resultam do consumo excessivo de prescrições médicas.

NOTO *et al.* realizaram um levantamento em dois municípios do Estado de São Paulo, onde foram avaliadas prescrições de psicofármacos retidas em drogarias, farmácias de manipulação, postos públicos e hospitais no ano de 1999; de 108.215 prescrições, 26.930 eram de anorexígenos (dentre os quais destacaram-se femproporex e dietilpropiona) correspondendo a cerca de 25% do total de prescrições avaliadas.

Dentre os anfetamínicos, particularmente o metilfenidato é indicado no tratamento da síndrome hiperkinética (disfunção cerebral mínima) – doença da infância caracterizada por hiperatividade, incapacidade de concentração e alto grau de comportamento impulsivo. Outra indicação terapêutica dos anfetamínicos é na narcolepsia, distúrbio caracterizado por crises de sono, cataplexia (perda súbita do tônus muscular), paralisia do sono e pesadelos visuais e auditivos intensos, que podem persistir no estado de vigília.

Atualmente o padrão de uso não médico refere-se à utilização das especialidades e formas farmacêuticas comercializadas e a “droga de rua”, quando ocorre, recebe o nome de *Speed*, usada na forma de cápsulas de gelatina ou comprimidos, que contêm a substância ativa na forma de sais de sulfato ou fosfato. Além do uso oral, estas preparações são também aspiradas (cafungadas). Há ainda referências ao preparo de solução saturada e alcalinizada de cloridrato de metanfetamina que, após aquecida e resfriada, forma cristais denominados *Ice drops* que são fumados, à semelhança do que acontece com o *crack*.

Formulações de anfetamínicos obtidas ilegalmente são, em geral, úmidas, com odor desagradável característico da presença de resíduos de solventes. Como são substâncias de produção ilícita, sem controle de qualidade, é comum haver variação na concentração do fármaco e presença de subprodutos e intermediários resultantes do emprego de matérias primas impuras, reações incompletas ou insuficiente purificação do produto final. Praticamente todas as misturas ilícitas contêm anfetamínicos na forma de cloridrato, sulfato ou fosfato e se encontram como pós, comprimidos ou cápsulas. Tais formulações são utilizadas tanto por via oral quanto por injeção intravenosa. São, às vezes, veiculadas em papel impregnado, mesmo processo utilizado com o LSD. Em alguns países a metanfetamina é distribuída como cloridrato em solução aquosa, denominada de *gold fish*. Há referências ao uso por inalação, que teve sua origem quando da introdução, em 1959, do inalante *Benedrex*, especialidade farmacêutica contendo 250 mg de propilexedrina e compostos aromáticos. Atualmente, na Europa e em menor grau nos EUA, a anfetamina e metanfetamina, na forma de seus respectivos sais, estão sendo utilizadas por aspiração nasal.

Entre os estudantes brasileiros do 1º e 2º graus das 10 maiores capitais do país, 4,4% revelaram já ter experimentado pelo menos uma vez na vida uma droga tipo anfetamina. O uso freqüente (6 ou mais vezes ao mês) foi relatado por 0,7% dos estudantes. Este uso foi mais comum entre as meninas.

Muitos indivíduos abusam simultaneamente de barbitúricos, ansiolíticos e álcool, além dos próprios estimulantes, tanto para combater a insônia quanto a agitação que experimentam. Os barbitúricos, de modo particular, são utilizados em combinação com os anfetamínicos para aumentar os efeitos subjetivos dos estimulantes.

Devido às propriedades estimulantes da atividade motora, os anfetamínicos são muito utilizados em competições esportivas, como agentes de dopagem, com vistas à melhora de desempenho. O aumento de resistência demonstrado em humanos e animais pode

parecer pequeno, da ordem de poucos pontos percentuais, porém é suficiente para fazer a diferença entre a medalha de ouro e o sexto lugar; a fama e o anonimato. Dados registrados ao longo de um período de 100 anos, relativos ao tempo gasto para correr 1.609 m (1 milha), demonstram que, em média, houve um decréscimo de 0,4 segundos por ano, o que corresponde a dizer que são necessários 6 a 7 anos para produzir uma melhora de 1%. Os anfetamínicos concedem essa melhora de desempenho em questão de minutos, daí seu grande uso, principalmente nas décadas de 60-70, apesar de ser uma prática totalmente ilegal e não ética. Atualmente, a metodologia sensível de detecção dessas substâncias no controle da dopagem provocou uma substancial diminuição no abuso desses agentes nos esportes.

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), a 3,4-metilenodioxietilfetamina (MDEA), denominadas popularmente *Ecstasy* e *Eve*, respectivamente e, ainda a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) se enquadram na categoria das chamadas *designer drugs* e apresentam efeitos psicotrópicos específicos, dos quais emanam sua utilização como drogas de abuso. Estes efeitos são descritos como capacidade aumentada da comunicabilidade, empatia e auto-conhecimento, o que distingue esta classe de compostos das substâncias estimulantes e alucinógenas típicas. Estas substâncias são consideradas como "anfetaminas alucinógenas" e serão estudadas no capítulo referente aos alucinógenos.

3.2. Características estruturais relacionadas com a atividade dos anfetamínicos

A anfetamina é a β -fenilisopropilamina racêmica. Apresenta a estrutura básica de uma amina simpatomimética. É um fármaco singular com relação à sua simplicidade de estrutura e multiplicidade de efeitos biológicos. Tal característica fez com que essa molécula fosse alvo de inúmeras modificações visando acentuar alguns de seus efeitos e abolir outros.

O isômero *l* (levoanfetamina) é discretamente mais potente na produção de efeitos periféricos, enquanto o isômero *d* (dextroanfetamina) é três ou quatro vezes mais potente na estimulação do SNC. A *l*-anfetamina é conhecida como benzedrina e a *d*-anfetamina por dexedrina. Metanfetamina, fenmetrazina, metilfenidato e dietilpropiona produzem, em doses equípolentes, efeitos similares ao da anfetamina. Fenfluramina, fenilpropanolamina e mazindol são representantes com menores efeitos subjetivos, tendo portanto menor potencial de abuso.

A estrutura β -fenetilamina (Tabela 2) é crucial para a maioria de suas propriedades farmacológicas e bioquímicas. A natureza das substituições nas posições *m* e *p* do anel benzênico e no carbono β da cadeia lateral determina se um fármaco simpatomimético terá ação direta ou indireta. Para agir diretamente nos receptores adrenérgicos, um composto deve ter substituições em pelo menos duas dessas posições (fenilefrina). Os compostos que têm apenas uma ou nenhuma substituição nestas três posições da molécula serão de ação indireta, isto é, não agem diretamente sobre os receptores adrenérgicos, porém são capazes de produzir efeitos simpáticos por liberarem norepinefrina de suas vesículas de armazenamento nos neurônios adrenérgicos (anfetamina, metanfetamina, efedrina). Alguns estudos demonstram que anfetaminas halogenadas na posição *p* apresentam efeitos semelhantes a agentes liberadores de 5-HT (serotonina). A *p*-cloroanfetamina produz em cérebro de ratos uma depleção reversível de serotonina a curto prazo, e irreversível a longo prazo.

Tentativas de diminuir os efeitos colaterais indesejáveis bem como o potencial de abuso da anfetamina levaram à produção de análogos com substituições no anel aromático e na cadeia lateral.

A adição de grupos metóxi altera drasticamente o espectro de ação dos derivados anfetamínicos. Metoxilação progressiva do anel aromático praticamente abole a habilidade desses compostos de inibir a recaptação de NE e de liberar NE de seus sítios de ligação. Assim, esses fármacos exercem seus efeitos característicos por interação direta com o receptor. A substituição de um grupo metóxi na posição *m* do anel aromático confere propriedades alucinógenas a esses compostos. Como exemplo de anfetamínicos alucinógenos pode-se citar a 2,5-dimetóxi-4-metilfetamina (DOM), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 2,5-dimetoxianfetamina (DMA), 3-metóxi-4,5-metilenodioxianfetamina (MMDA), 4-metoxianfetamina (PMA), 3,4,5-trimetoxianfetamina (TMA), 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB), 2,5-dimetóxi-4-etilfetamina (DOET) e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), vulgarmente conhecida como *ecstasy* ou "êxtase".

3.3. Toxicocinética

A anfetamina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Após administração de 10 a 15 mg, o pico de concentração plasmática ocorre em 1-2 horas, sendo que a absorção geralmente se completa em 4-6 horas. Metilfenidato e fenfluramina produzem pico de concentração plasmática em cerca de 3 horas após a administração. A ligação às proteínas plasmáticas

varia de 15-16% (metilfenidato, anfetamina) a 34% (fenfluramina). Os anfetamínicos são amplamente distribuídos e, segundo PARDRIGGE e CONOR, as altas concentrações cerebrais parecem estar relacionadas a transportes especiais de penetração na barreira hematoencefálica, que ocorrem concomitantemente à difusão passiva. Tal mecanismo explicaria a rápida velocidade de penetração da anfetamina (pK_a de 9,9) no cérebro, a despeito de, no pH do sangue (7,4), cerca de 99,7% estarem sob a forma ionizada.

Os anfetamínicos são biotransformados primordialmente no fígado e a despeito das diferenças inerentes às diversas estruturas, apresentam como principais vias de biotransformação a hidroxilação aromática (na posição 4 do anel), β -hidroxilação na cadeia lateral, desaminação oxidativa, N-desalquilação, no caso dos anfetamínicos N-substituídos, N-oxidação e conjugação com o átomo de nitrogênio. Os produtos hidroxilados são normalmente excretados conjugados com sulfato. A maioria do anfetamínicos, durante a fase de biotransformação, pode ser convertida em anfetamina e/ou metanfetamina. O femproporex, por exemplo,

pode dar origem a 14 produtos de biotransformação e, após a ingestão de 20 mg de femproporex, os produtos de biotransformação metanfetamina e anfetamina podem ser detectados por mais de 58 horas. A Figura 2 apresenta as reações de biotransformação da anfetamina e metanfetamina.

Normalmente, 30% da dose terapêutica de anfetamina são excretados inalterados na urina em 24 horas, porém, a real quantidade de excreção urinária é dependente do pH da urina. Em pH ácido (5,5 ~ 6,0) 60% da dose de anfetamina são excretados inalterados em 48 horas, enquanto que em pH básico (7,5 ~ 8,0) apenas 3 a 7% são eliminados inalterados no mesmo período. Conseqüentemente, a meia-vida de eliminação varia de 7 a 8 horas, em urina ácida, e de 18 a 33 horas, em urina alcalina. Para cada aumento de unidade de pH há um aumento de, em média, 7 horas na meia-vida plasmática. A redução da quantidade inalterada excretada em pH básico se deve ao fato de que, ocorrendo uma reabsorção renal da anfetamina neste pH, esta se torna mais disponível para ser biotransformada.

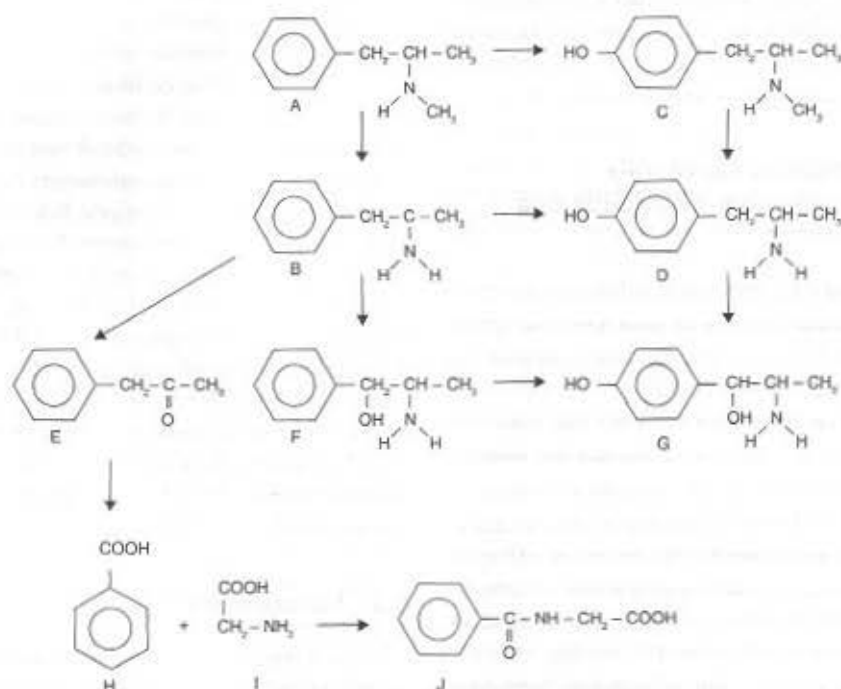


Figura 2. Esquema de biotransformação da metanfetamina e anfetamina. A: metanfetamina; B: anfetamina; C: 4-hidroximetanfetamina; D: 4-hidroxianfetamina; E: fenilacetona (feni-2-propanona); F: norefedrina; G: 4-hidroxinorefedrina; H: ácido benzóico; I: glicina; J: ácido hipúrico (Extraído de MUSSHOFF).

3.4. Toxicodinâmica

A anfetamina e seus análogos atuam como aminas simpatomiméticas nos receptores α e β adrenérgicos e, com potências variáveis, de acordo com as diferentes estruturas.

Muitos autores creditam as ações dos anfetamínicos à similaridade estrutural com a dopamina e norepinefrina. Poderiam, assim, funcionar como falsos neurotransmissores. O mecanismo de ação mais provável parece ser a liberação direta dos neurotransmissores das vesículas sinápticas, bem como inibição da recaptação dos mesmos, com conseqüente aumento de sua concentração sináptica. Além disso, os anfetamínicos são inibidores da MAO, enzima responsável pela oxidação da norepinefrina e serotonina.

Estudos indicam que a anfetamina aumenta a concentração de dopamina na sinapse, por um mecanismo que pode ser bloqueado por um inibidor da recaptação de dopamina. Quando presentes em baixa concentração, a anfetamina extracelular é intercambiada com a dopamina intracelular por intermédio de um transportador de dopamina, entretanto, em altas concentrações, por ser altamente lipofílica, se difunde através da membrana plasmática para o interior dos terminais nervosos e libera dopamina a partir de sítios de ligação intraneuronais. Além disso, há evidências que os derivados anfetamínicos possam alterar a fosforilação do transportador de dopamina na sinapse, alterando sua função. São sugeridos ainda mecanismos relacionados à formação de espécies ativas de oxigênio.

Estudos mostram que a norepinefrina cerebral é responsável pela estimulação locomotora induzida pela anfetamina, enquanto que a dopamina relaciona-se ao comportamento estereotipado verificado na psicose anfetamínica.

A norepinefrina liberada atua em receptores α -1, α -2, β -1, β -2 e β -3. Receptores α -2 podem ter localização pós-sináptica, além de ser um auto-receptor pré-sináptico. Adrenorreceptores β -1 localizam-se principalmente nos neurônios, e os β -2 também estão presentes em vasos e células gliais. Receptores β -3 foram identificados por clonagem molecular em roedores e parecem estar envolvidos na termogênese, mas seu papel ainda é obscuro.

O efeito da estimulação desses vários subtipos de receptores sobre a excitabilidade neuronal não está suficientemente claro. Todos esses receptores estão acoplados à proteína G. No néocórtex e no tálamo, o estímulo de α -1 facilita a despolarização por diminuir o efluxo de íons potássio. Também ativa a fosfolipase C, aumentando a síntese de neuromediadores IP3 e DAG. Receptores α -2 são inibitórios e possuem me-

canismos heterogêneos. Inibem a enzima adenilatociclase, seguindo o aumento de efluxo de íons potássio ou a redução do influxo de íons cálcio. Todos os três subtipos de β -adrenorreceptores aumentam a atividade da adenilatociclase, incrementando a síntese de AMP-cíclico. O receptor β -1 facilita o disparo de neurônios estimulados por vias excitatórias, reduzindo a hiperpolarização (diminui o efluxo de íons potássio) induzida por despolarizações repetidas.

A administração de anfetamínicos a longo e a curto prazo em animais de experimentação produz modificação nas concentrações de NE, DA e seus metabólitos. Há referências, também, à diminuição de serotonina cerebral e de seu metabólito, o ácido 5-hidroxiindolacético, após a administração de doses relativamente altas, durante 10 dias.

Os efeitos comportamentais gerados pelas anfetaminas estão provavelmente associados à liberação de dopamina e não de norepinefrina. A evidência disto é obtida pela constatação de que a destruição do feixe noradrenérgico central não afeta a estimulação locomotora produzida pela anfetamina, ao passo que a destruição do núcleo *acumbens*, que contém dopamina, ou a administração de agentes antipsicóticos que antagonizam a dopamina, inibem essa resposta.

A exemplo da cocaína, a liberação neuronal de glutamato e a ligação a seus receptores contribuem para a resposta biológica das anfetaminas.

Uma vez que as anfetaminas aumentam a concentração de norepinefrina nas sinapses, efeitos cardiovasculares podem surgir a partir de seu uso. Altas concentrações de norepinefrina e epinefrina circulantes podem induzir efeitos tóxicos no coração, inclusive morte de células do músculo cardíaco. Muitas catecolaminas e fármacos relacionados têm demonstrado induzir crescimento hipertrófico de miócitos cardíacos *in vitro*. Altas concentrações destes compostos no sistema cardiovascular geram aumento da frequência cardíaca, aumento do consumo de oxigênio no miocárdio e aumento da pressão arterial sistólica. Estes eventos podem gerar hipóxia no miocárdio, levando a uma lesão necrótica no coração. Outros mecanismos de toxicidade de catecolaminas no músculo cardíaco incluem insuficiência coronariana por vasoespasmos, diminuição do nível de fosfatos de alta energia causado por disfunção mitocondrial, alteração de metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de ácidos graxos, alteração de cálcio intracelular e desencadeamento de *stress* oxidativo com produção de espécies ativas de oxigênio.

Pesquisas recentes têm demonstrado que catecolaminas induzem apoptose de miócitos cardíacos. Norepinefrina induz apoptose em miócitos ventricu-

lares de ratos machos. Este efeito pode ser inibido por um agonista de receptor β -adrenérgico, inibidores de proteína quinase A e bloqueadores de canais de cálcio. Por outro lado, ativadores da adenilato ciclase reproduzem os efeitos da norepinefrina. Ativação de receptores β -adrenérgicos aumentam o AMP-cíclico e fosforila canais de cálcio, aumentando o influxo destes íons na célula, ocorrendo também a ativação de endonucleases, proteases e outras enzimas e proteínas envolvidas no processo de apoptose.

3.5. Dependência e tolerância

Os anfetamínicos, em particular a anfetamina e a metanfetamina, apresentam um alto potencial de abuso e conseqüentemente propiciam desenvolvimento de farmacodependência.

Assim como ocorre com a cocaína, os mecanismos envolvidos nas propriedades de reforço dos anfetamínicos parecem se relacionar com o aumento extracelular de dopamina no núcleo acumbens (área límbica) e núcleo caudado (área subcortical motora). O exato mecanismo pelo qual ocorre, entretanto, ainda não está elucidado. Infere-se que não sejam exatamente os mesmos que os da cocaína e ainda, que não sejam dependentes das doses de DA liberadas, pois além de inibidor da recaptação da DA, a anfetamina é também potente liberador do neurotransmissor, o que acarreta seu acúmulo nas terminações dopaminérgicas. Com efeito, a literatura cita que a liberação de DA induzida pela anfetamina no núcleo acumbens é aumentada cerca de 10 vezes, enquanto que para a cocaína, o aumento é da ordem de 3,5 vezes após a utilização de doses relacionáveis com reforço, a saber: 1 mg/kg para anfetamina e 5 mg/kg para a cocaína.

Embora seja comprovada a capacidade geradora de dependência dos anfetamínicos, há controvérsias quanto ao desenvolvimento ou não de neuroadaptação. A síndrome que se segue à retirada do fármaco, após uso crônico, se caracteriza por fadiga, hiperfagia, apatia, letargia, ansiedade, distúrbios do sono e severa depressão que pode levar ao suicídio. Esses sintomas não seguem os padrões clássicos de "imagem especular" e gravidade que caracterizam aqueles observados quando da retirada de barbitúricos ou opiáceos, daí a discordância dos autores em se considerar a síndrome observada na retirada como sendo efetivamente de abstinência e relacionada com a neuroadaptação.

A tolerância aos efeitos subjetivos e anorexígenos dos anfetamínicos dá-se profunda e rapidamente, sendo considerada a ocorrência de taquifilia. A tolerância se desenvolve rapidamente para os efeitos simpaticomiméticos periféricos e anorexígenos, mas mais lentamente para os outros efeitos

(estimulação locomotora, euforia e comportamento estereotipado). Doses de anfetamina normalmente utilizadas, quer nas prescrições médicas ou na auto-administração, encontram-se entre 20 e 40 mg, via oral, diariamente e é freqüente o aumento de doses a valores situados entre 50 e 150 mg por essa via.

No intuito de obter ou prolongar a chamada fase *rush*, nome dado às sensações referidas como extremamente prazerosas obtidas após a injeção de fármacos de abuso, usuários crônicos chegam a utilizar doses repetidas de anfetamina ou metanfetamina que atingem 1g por episódio ou 5 ~ 15 g por dia. A DL 50 da anfetamina gira em torno de 20 a 25 mg/kg e estudos com animais sugerem que doses de 5 mg/kg podem causar a morte, sendo a menor dose letal relatada de 1,5 mg/kg.

Os derivados anfetamínicos orais que são prescritos nos programas de redução de peso têm eficácia curta devido ao desenvolvimento de tolerância. Apenas uma porcentagem pequena dos pacientes expostos a esses supressores de apetite desenvolve mais tarde um aumento progressivo da dose ou comportamento de busca da droga com vários médicos. Esses pacientes podem preencher os critérios diagnósticos de abuso ou dependência.

O tratamento medicamentoso para a remissão dos sintomas de abstinência das anfetaminas não tem se mostrado promissor. Antidepressivos e agonistas dopaminérgicos foram investigados sem sucesso. As condutas medicamentosas seguem critérios adotados pela clínica individual, quando os pacientes são tratados com medidas de suporte e mantendo as condições vitais adequadas. Os benzodiazepínicos de ação curta podem ser utilizados.

3.6. Efeitos tóxicos decorrentes do uso abusivo

A toxicidade da anfetamina ocorre principalmente nos sistemas cardiovascular e neuropsíquico. Conforme já citado, os anfetamínicos aumentam seletivamente a liberação de dopamina e norepinefrina e bloqueiam a recaptação destas catecolaminas nas sinapses, resultando em hiperestimulação dos receptores dopaminérgicos e adrenérgicos. Como consequência fisiopatológica tem-se, respectivamente, uma intensa estimulação central e da atividade física.

A intoxicação aguda produzida pelos anfetamínicos produz sintomatologia clínica similar àquela decorrente do uso de cocaína. Primeiramente, ocorre acentuação dos efeitos farmacológicos no sistema nervoso central e cardiovascular. Pode surgir hipertermia, edema cerebral, hemorragia intracraniana difusa ou colapso cardiovascular, sendo esta a principal causa

da morte. Ocorre sudorese abundante com consequente taquipnéia e taquicardia e pode advir falência renal como decorrência do colapso circulatório. As principais manifestações clínicas relacionadas à severidade da síndrome aguda estão relacionadas na Tabela 3.

Tabela 3. Classificação da severidade da intoxicação por anfetaminas.

Manifestação clínica	Severidade
Agitação, irritabilidade, insônia, tremor, hiperreflexia, sudorese, midríase, rubor	+
Hiperatividade, confusão, hipertensão, taquipnéia, taquicardia, extra-sístoles, febre fraca, sudorese	++
Delírio, mania, auto-excoriações, hipertensão pronunciada, taquicardia, arritmia	+++
Delírio, mania, auto-excoriações, hipertensão pronunciada, taquicardia, arritmia, hiperpirexia, acidemia, falência renal, convulsão ou coma, colapso circulatório ou morte	++++

Os anfetamínicos, à semelhança dos demais estimulantes, induzem à melhora da auto-estima e do estado de vigília, ao aumento das atividades física e mental e euforia. À medida que se instaura a tolerância e há o aumento da dose, sobrevêm ansiedade, disforia, confusão mental, depressão, náuseas, cefaleia e fadiga. O usuário mostra-se agitado, trêmulo, eloquente, desconfiado e ansioso, sendo que alguns tornam-se hostis e agressivos. Embora a memória, a orientação e o discernimento estejam, em geral, preservados, altas doses ou uso muito freqüente podem levar o indivíduo ao suicídio ou ao desenvolvimento de idéias homicidas. Talvez em função do rápido aparecimento de tolerância, as fatalidades não são muito comuns e ocorrem, em geral, com usuários novatos.

Com o uso de grandes doses de anfetamina, ocorre comportamento estereotipado. Em roedores, observam-se ações repetidas, como lamber, roer, levantar as patas traseiras e movimentos repetidos da cabeça e dos membros. Estas atividades são geralmente impróprias para o ambiente e com doses aumentadas de anfetamina elas prejudicam mais e mais o comportamento do animal. Estes efeitos comportamentais são evidentemente produzidos pela liberação de catecolaminas no cérebro, pois o pré-tratamento com 6-hidroxidopamina, que depleta o cérebro de noradrenalina e dopamina, abole o efeito da anfetamina.

Alguns estudos demonstram que usuários crônicos de metanfetamina podem apresentar uma redução neuronal nos transportadores de dopamina, gerando

um acúmulo deste no neurônio pré-sináptico, podendo causar falhas cognitivas e motoras, aumentando a possibilidade, inclusive, do surgimento de sintomas parkinsonianos em idades mais avançadas.

Usuários crônicos de metanfetamina apresentam alterações metabólicas cerebrais tanto em regiões associadas à transmissão dopaminérgica quanto naquelas não associadas. Além dos sistemas já citados, podem-se observar também alterações no sistema serotoninérgico. Várias doses de metanfetamina podem ocasionar uma diminuição da atividade da triptofano hidroxilase em nervos serotoninérgicos de cérebro de ratos, com consequente diminuição de serotonina.

Recentes estudos têm associado o uso de metanfetamina e a presença de cardiomiopatias em indivíduos com idade igual ou inferior a 45 anos, onde 40% dos indivíduos que apresentavam tais alterações cardíacas eram usuários de metanfetamina. As alterações incluem hipertensão, taquicardia, vasoespasmos, infarto do miocárdio e hipertensão pulmonar.

Alucinações, idéias paranóides e comportamento bizarro podem advir do uso crônico. Doses relativamente baixas como 50 mg por 5 dias, podem desencadear paranóia. A psicose oriunda dos anfetamínicos se configura, tipicamente, por comportamento agressivo, hostil, estereotipado, hiperatividade física e ansiedade. Ocorrem alucinações tácteis e à semelhança do que se observa com a cocaína, há desenvolvimento de escoriações dérmicas decorrentes das tentativas de retirada do parasita imaginário. Ainda poderão ocorrer estados de desnutrição e complicações como infarto agudo do miocárdio, cegueira cortical transitória, cardiopatias irreversíveis, vasoespasmos sistêmicos e edema pulmonar agudo.

Além dos distúrbios neuropsíquicos, há ainda aqueles pertinentes aos padrões de uso. Assim como usuários de outras substâncias injetáveis, os usuários crônicos de anfetamina por via intravenosa estão sujeitos a adquirir hepatite, endocardite bacteriana, *cor pulmonale*, resultantes de granuloma de corpo estranho, angite necrosante e imunodeficiência adquirida (AIDS).

4. BIBLIOGRAFIA

- ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Ecstasy (MDMA): effects and patterns of use reported by users in São Paulo. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v.25, n.1, p.11-17, 2003.
- ANFETAMINAS. CEBRID - Centro Brasileiro De Informações Sobre Drogas Psicotrópicas. Departamento de Psicobiologia - Unifesp/EPM, janeiro de 2005. Disponível em: http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/folhetos/anfetaminas_.htm. Acesso em: mar. 2007.

- ANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 4.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- ASHER, J. Cocaine Toxicity. *J Am Med Assoc.*, v.267, n.12, p.1584-6, 1992.
- BILLMAN, G. Mechanisms responsible for the cardiotoxic effects of cocaine. *The FASEB Journal*, v.4, p.2469-2475, 1990.
- BRIEN, C.P. Dependência a uso abusivo de drogas. In: GOODMAN, L.S. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2003. p.465-81.
- CALABRESE, E.J. Dopamine: bifasic dose responses. *Critical Rev. Toxicol.*, v.31, n.4/5, p.563-583, 2001.
- CARVALHO, D.G. *Determinação dos componentes do cloridrato de cocaína ilegalmente comercializado na região metropolitana de São Paulo no ano de 1997*. São Paulo, 2000. 86p. Dissertação de Mestrado-Universidade de São Paulo.
- CARVALHO, V.M. *Pesquisa dos bioindicadores de uso de crack em amostras de urina de indivíduos submetidos a exame médico-legal*. São Paulo, 2006. 112p. Dissertação de Mestrado- Universidade de São Paulo.
- CHAN, P.; CHEN, J.H.; LEE, M.H.; DENG, J.F. Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit. *Clinical Toxicology*, v.32 n.2, p.147-55, 1994.
- CHASIN, A.A.M.; MIDIO, A.F. Exposição humana à cocaína e ao cocaeteno: disposição e parâmetros toxicocinéticos - *Rev.Farm.Bioquim. Univ.S.Paulo*, v.33, n.1, p.1-12, 1997.
- CHASIN, A.A.M.; MIDIO, A.F. Aspecto toxicológico da overdose de cocaína. *Rev. Farm. Bioq. Univ.S.Paulo*, v.27, n.1, p.1-27, 1991.
- CLARK, G.D.; ROSENZWEIG, I.B.; RAISYS, V.A.; CALLAHAN, C.M.; GRANT, T.M.; STREISSGUTH, A.P. The Analysis of Cocaine and Benzoylcegonine in Meconium. *J Anal Toxicol*, v.16, n.4, p.261-263, 1992.
- CONE, E.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J. Anal. Toxicol.*, v.19, p.459-478, 1995.
- COOK, C.E.; JEFFCOAT, R.; PEREZ-REYES, M. Pharmacokinetic studies of cocaine and phenylethylamine in man. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychoactive Drugs* Barnett, G. and Chiang, C.N. Eds; Foster City: Biomedical Publications, CA, 1985.
- COSTA, J.L. - *Determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA - Ecstasy), 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA - Eve) e 3,4-metiledioxianfetamina (MDA) em fluidos biológicos por cromatografia líquida de alta eficiência: aspecto forense*. São Paulo, 2004. 121p. Dissertação de Mestrado-Universidade de São Paulo.
- DEAN, R.A.; CHRISTIAN, C.D.; SAMPLE, R.H.; BOSHON, W.F. Human liver cocaine esterases: ethanol-mediated formation of ethylcocaine. *The FASEB Journal*, v. 5, n.12, p. 2735-9, 1991.
- EMMETT-OGLESBY, M.W.; PELTIER, R.L.; DEPOORTE, R.Y.; PICKERING, C.L.; HOOPER, M.L.; GONG, Y.H.; LANE, J.D. Tolerance to self-administration of cocaine in rats: time course and dose response determination using a multi-dose method. *Drug Alcohol Depend.*, v.32, n.3, p. 247-56, 1993.
- ERZOUKI, H.K.; ALLEN, A.C.; NEWMAN, A.H.; GOLDBERG, S.R.; SCHINDLER, C.W. Effects of cocaine, cocaine metabolites and cocaine pyrolysis products on the hindbrain cardiac and respiratory centers of the rabbit. *Life Sciences*, v.57, p.1861-1868, 1995.
- FERIGOLO, M.; MEDEIROS, F.B.; BARROS, H.M.T. "Éxtase": revisão farmacológica. *Rev. Saúde Públ.*, 32, n.5, p.487-495, 1998.
- FERRARA, S.D., Psychoactive substances, drugs and driving. *Proceedings of XXXV TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists Annual Meeting)*, Padua, Italy, p.73 -86, 1997.
- FLECKENSTEIN, A.E.; GIBB, J.W.; HANSON, G.R. Differential effects of stimulants on monoaminergic transporters: pharmacological consequences and implications for neurotoxicity. *Eur. J. Pharmacol.*, v.406, p.1-13, 2000.
- FLECKENSTEIN, A.E.; VOLZ, T.J.; RIDDLE, E.L.; GIBB, J.W.; HANSON, G.R. New Insights into the mechanism of action of Amphetamines. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v.47, p.681-698, 2007.
- FOLTIN, R.W.; FISCHMAN, M.W.; PEDROOS, J.J.; PEARLSON, D. Marijuana and cocaine interactions in humans: cardiovascular consequences. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, v.28, p.459-64, 1987.
- FRESE, T.E.; MIOTTO, K.; REBACK, C.J. The effects and consequences of selected club drugs. *J. Subst. Abuse Treat.*, v.23, p.151-156, 2002.
- GALDURÓZ, J.C.F.; D'ALMEIDA, V.; CARVALHO, V.; CARLINI, E.A. - *III Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1ª e 2ª graus em 10 capitais brasileiras - 1993*, CEBRID, São Paulo, 1994.81 p.
- GREEN, R.; MECHAN, A.O.; ELLIOT, J.M.; O'SHEA, E.; COLADO, I. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Pharm. Rev.*, v.55, n.3, Set, p.463-508, 2003.
- HEARN, W.L.; FLYNN, D.D.; HIME, G.W.; ROSE, S.; COFINO, J.C.; ATIENZA, E.M.; WETLI, G.V.; MASH, D.C. Cocaethylene: A unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *J.Neurochemistry*, v.56, n.2, p.698-701, 1991.
- HUANG, L.; WOOLF, J.H.; ISHIGURO, Y.; MORGAN J.P. Effect of cocaine and methylcgonidine on intracellular Ca^{2+} and myocardial contraction in cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.*, v.273, p. H893-H901, 1997.
- INCIARDI, J.A. Crack, Crack house sex, and HIV risk. *Arch. Sex. Behav.*, vol.24, n.3, p.249-269, 1995.
- ISENSCHMID, D.S.; FISCHMAN, M.W.; FOLTIN, R.W.; CAPLAN, Y.H. Concentration of Cocaine and Metabolites in Plasma of Humans Following Intravenous Administration and Smoking of Cocaine. *J. Anal. Toxicol.*, v.16, n.5, p.311-314, 1992.
- JATLOW, P.I. Cocaine: Analysis, pharmacokinetics and metabolic disposition. *Yale J. Biol. Med.*, v.61, p.105-13, 1988.
- JATLOW, P.I. Drug of abuse profile: cocaine. *Clin. Chem.*, v.33, n.11B, p.66B-71B, 1987.
- JEFFCOAT, A.R.; REYS, P.M.; HILL, J.M.; SADLER, B.M.; COOK, C.E. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting) or, smoking. *Drug Metab. Dispos.*, v.17, p.153-9, 1989.
- JOHANSON, C.E.; FISCHMAN, M.W. The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacol. Rev.*, v.41, p.3-52, 1989.
- JONES, L.F. Central mechanisms of action involved in cocaine induced tachycardia. *Life Sci.*, v.46, p.723-8, 1990.
- JUFER, R.A.; WSTADIK, A.; WALSH, S.L.; LEVINE, B.S.; CONE, E.J. Elimination of cocaine and metabolites in

- plasma, saliva, and urine following repeated oral administration to human volunteers. *J. Anal. Toxicol.*, v. 24, p.467-77, 2000.
- KANTAK, K.M.; COLLINS, S.L.; LIPMAN, E.G.; BOND, J.; GIOVANNI, K.; FOX, B.S. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administered model. *Psychopharmacology*, v.148, p.251-262, 2000.
- KATZ, J.L.; GRIFFITHS, J.W.; SHARPE, L.G.; DE SOUZA, E.B.; WITKIN, J.M. Cocaine tolerance and cross tolerance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.264, p.183-92, 1993.
- KLEERUP, E.C.; KOYAL, S.N.; MAGALLANES J.A.M.; GOLDMAN, M.D.; TASHKIN, D. P. Chronic and acute effects of "Crack" cocaine on diffusing capacity, membrane diffusion, and pulmonary capillary blood volume in the lung. *Chest*, v.122, n.2, p.629-638, 2002.
- KLONOFF, D.C.; ANDREWS, B.T.; OBANA, W.G. Stroke associated with cocaine use. *Arch. Neurol.*, v.46, p.989-93, 1989.
- KUCZENSKI, R.; SEGAL, D.S. Differential Effects of Amphetamine and Dopamine Uptake Blockers (Cocaine, Nomifensine) on Caudate and Accumbens Dialysate Dopamine and 3-Methoxytyramine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.262, n.3, p. 1085-1094, 1992.
- KUHAR, M.J.; RITZ, M.C.; BOJA, J.W. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *TINS - Trends in neurosciences*, v.14, n.7, p. 299-302, 1991.
- KUHN, F.E.; GILLIS R.A.; VIRMANI, R.; VISNER, M.S.; SCHAEER, G.L. Cocaine Produces Coronary Artery Vasoconstriction Independent of an Intact Endothelium. *Chest*, v.102, n.2, p.581-585, 1992.
- LARANJEIRA, R.; DUNN, J.; RASSI, R.; FERNANDES, M. "Éxtase (3,4-metilenodioximetanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo. *Rev. Assoc. Bras. Psiquiatr.*, v.18, n.3, p.77-81, 1996.
- LEWICKA, D.M.; RHEE, G.S.; SPRAGUE, J.E.; NICHOLS, D.E. Psychostimulant-like effects of p-fluoroamphetamine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, v.287, p.105-13, 1995.
- MARQUES, R.M. et al. Abuso e Dependência: Anfetamina. Projeto diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, agosto de 2002. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/003.pdf. Acesso em: mar. 2007.
- MASH, D.C.; FLY, D.D.; WETLI, C.V.; HEARN, W.L. Potency of Cocaine at Monoamine neurotransmitter uptake sites and Neuroreceptors in the human brain. In: Annual Meeting American Academy Of Forensic Sciences. 43. Anaheim, 1991. *Proceedings*. 1991. p.174 [Resumo K20].
- MILLER, N.S.; GOLD, M.S.; MILLMAN, R.B. Cocaine: general characteristics, abuse and addiction. *N. Y. St. J. Med.*, vol.29, p.390-395, 1989.
- MUSSHOFF, F. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. *Drug Metab. Rev.*, v.32, n.1, p. 15-44, 2000.
- NACIONES UNIDAS. División de Estupefacientes - Métodos recomendados para el ensayo de anfetamina y metanfetamina. New York, 1988.
- NAKAHARA, Y.; ISHIGAMI, A. Inhalation efficiency of free-base cocaine by pyrolysis of "Crack" and cocaine hydrochloride. *J. Anal. Toxicol.*, v.15, p.105-109, 1991.
- NAPPO, S.A. *Baqueros e Craqueros. Um estudo etnográfico sobre o consumo de cocaína na cidade de São Paulo.* Tese para obtenção do grau de Doutor, Universidade Federal de São Paulo, 1996. 324p.
- NASCIMENTO, E.C.; NASCIMENTO, E.; SILVA, J.P. Uso de álcool e anfetaminas entre caminhoneiros de estrada. *Rev. Saúde Pública*, v.41, n.2 São Paulo abr. 2007.
- NICASTRI, S. Métodos de neuroimagem e abuso de substâncias psicoativas. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v.23, p.28-31, 2001.
- NOTO, A.R.; CARLINI, E.A.; MASTROIANNI, P.C.; ALVES, V.C.; GALDURÓZ, J.C.F.; KUROIWA, W.; CSIZMAR, J.; COSTA, A.; FARIA, M.A.; HIDALGO, S.R.; NAPPO, S.A. Análise da prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos em dois municípios do Estado de São Paulo. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v.24, n.2, São Paulo jun. 2002.
- OLIVEIRA, L.G. *Avaliação da cultura do uso de crack após uma década de introdução da droga na cidade de São Paulo.* São Paulo, 2007. 330p. Tese de Doutorado-Universidade Federal de São Paulo.
- PARDRIGGE, W.M.; CONNOR, J.D. Saturable transport of Amphetamine Across the Blood-Brain Barrier. *Experientia*, v.29, p.302-304, 1972.
- PINTON, F.A.; BOSKOVITZ, E.P.; CABRERA, E.M.S. Uso de drogas entre os estudantes de medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP no ano de 2002. *Arq. Ciênc. Saúde*, v.12, n.2, p.91-96, 2005.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. *Farmacologia*. 5.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p.669-670.
- RIPPLE, M.G.; GOLDBERGER, B.A.; CAPLAN, Y.H.; BLITZER, M.; SCHWARTZ, S. Detection of Cocaine and its Metabolites in Human Amniotic Fluid. *Anal. Tox.*, v.16, n.5, p.328-330, 1992.
- RITZ, M.C.; CONE, E.J.; KUHAH, M.J. Cocaine inhibition at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure activity study. *Life Sci.*, v.46, n.9, p.635-645, 1990.
- ROBERTS, S.M.; ROTH, L.; HARBISON, R.D.; JAMES, R.C. Cocaine Hepatotoxicity in Mice. *Biochem Pharmacol.*, v.43, n.9, p.1989-1995, 1992.
- ROCKHOLD, R.W. Glutamatergic involvement in psychomotor stimulant action. *Prog. Drug Res.*, v.50, p.155-192, 1998.
- SCHEIDWEILER, K.B.; PLESSINGER, M.A.; SHOJAIE, J.; WOOD, R.W.; KWONG, T.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylecgonidine, a crack cocaine pyrolyzate. *J. Pharm. Exp. Ther.*, v.307, n.3, p.1179-1187, 2003.
- SCHWARTZ, R.H.; LUXENBERG, M.G.; HOFFMANN, N.G. Crack use by American middle-class adolescent polydrug abusers. *J. Pediatr.*, vol.1, p.150-155, 1991.
- SHIMOMURA, E.T.; HODGE, G.D.; PAUL, B.D. Examination of postmortem fluids and tissues for the presence of methylecgonidine, ecgonidine, cocaine, and benzoyl ecgonine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chem.*, v.47, p.1040-1047, 2001.
- SILVA, O.A.; GREVE, J.M.D.; YONAMINE, M. Drug abuse among truck drivers in three different regions of Brazil. *Proceedings of XXXV TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists Annual Meeting)* Pádua, Italy, p.496-499, 1997.
- SILVA, O.B.; FUCHS, F.D. Fármacos de uso não médico. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA,

- M.B.C. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p.605-623.
- SOFUOGLU, M.; SCOTT, B.; BABB, D.A.; HATSUKAMI, D.K. Depressive symptoms modulate the subjective and physiological response to cocaine in humans, *Drug and Alcohol Dependence*, v.63, p.131-137, 2001.
- STURNER, W.Q.; SWEENEY, K.; CALLERY, R.T.; HALEY, N.R. Cocaine babies: the scourge of the '90s. *J. Forensic Sci.*, v.36, p.34-39, 1991.
- UNITED NATIONS, Office on Drug on Crime. World drug report. Washington: United Nations Publications, 2006, v.1, 434p.
- VOLKOW, N.D. *et al.* Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am. J. Psychiatry*, v.158, p. 377-82, 2001.
- VOLKOW, N.D. *et al.* Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am. J. Psychiatry*, v.158, p.377-382, 2001.
- VOLKOW, N.D. *et al.* Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *Am. J. Psychiatry*, v.158, p.383-389, 2001.
- WOOLF, J.H.; HUANG, L.; ISHIGURO, Y.; MORGAN, J.P. Negative inotropic effect of methylecgonidine, a major product of cocaine base pyrolysis, on ferret human myocardium. *J. Card. Pharm.*, v.30, p.352-359, 1997.
- WOOLVERTON, W.L.; JOHNSON, K.M. Neurobiology of Cocaine Abuse. *TIPS Trends Pharmacol Sci.* V.13, n.5, p.193-200, 1992.
- YANG, Y.; KE, Q.; CAI, J.; XIAO, Y.F.; MORGAN, J.P. Evidence for cocaine and methylecgonidine stimulation of M(2) muscarinic receptors in cultured human embryonic lung cells. *Brit. J. Pharm.*, v.132, p.451-460, 2001.
- YEO, K.K.; WIJETUNGA, M.; ITO, H.; EFIRD, J.T.; TAY, K.; SETO, T.B.; ALIMINETI, K.; KIMATA, C.; SCHATZ, I.J. The association of Methamphetamine use and cardiomyopathy in young patients. *Am. J. Med.*, v.120, p.165-171, 2007.

Barbitúricos e Benzodiazepínicos

Maria das Graças Almeida e Irene Videira de Lima

SUMÁRIO

I. BARBITÚRICOS

1. Introdução
2. Toxicocinética
 - 2.1. Absorção e distribuição
 - 2.2. Biotransformação e excreção
3. Toxicidade
4. Dependência
5. Tratamento

II. BENZODIAZEPÍNICOS

1. Introdução

2. Toxicocinética
 - 2.1. Absorção e distribuição
 - 2.2. Biotransformação e excreção
3. Toxicodinâmica
4. Doses usadas e o fenômeno da tolerância
5. Dependência e a síndrome da abstinência
6. Conseqüências toxicológicas do uso e do abuso
7. Antídoto da intoxicação aguda

III. BIBLIOGRAFIA

I. BARBITÚRICOS

1. INTRODUÇÃO

Até o início do século passado, as substâncias mais usadas para induzir o sono eram: o etanol, o hidrato de cloral, os brometos e o paraldeído. O primeiro barbitúrico introduzido no arsenal terapêutico, em 1903, foi o ácido dietilbarbitúrico (barbital). Poucos anos depois, surgiu o fenobarbital, o qual ainda é usado como anticonvulsivante. O amobarbital sódico foi usado por via intravenosa como anestésico geral em 1928, sendo substituído pelo hexobarbital e, a seguir, pelos derivados tiobarbitúricos. No início dos anos de 1970, as intoxicações letais por superdose de derivados barbitúricos chegaram a ser a maior causa de morte induzida por fármacos.

O reconhecimento dos problemas de superdose, além do seu potencial de abuso, fez com que os barbitúricos fossem substituídos pelos benzodiazepínicos, mais eficientes e seguros. Isso resultou em redução de mais de 50% nos óbitos induzidos por barbitúricos. Atualmente, a mortalidade é menor que 2%, na maioria dos casos de pacientes hospitalizados por ingestão de doses excessivas de barbitúricos, quando monitorizados adequadamente.

Na década de 50, começaram a surgir os hipnóticos não barbitúricos, tais como glutetimida e metataqualona, que não mostraram nenhuma vantagem sobre os barbitúricos e, à semelhança destes, apresentavam a propriedade de causar dependência.

Em 1961, foi lançado o clordiazepóxido, iniciando-se uma nova fase da história dos sedativos-hipnóticos. Dezenas de benzodiazepínicos foram sintetizados e testados e hoje, comprovadamente, são tidos como hipnóticos com grande margem de segurança, apesar de causarem dependência.

A descoberta do ácido barbitúrico em 1864 por Adolf von Baeyer, através da reação do ácido malônico com a uréia é clinicamente desprovido de ação depressora sobre o sistema nervoso central e sua descoberta despertou pouco interesse. Entretanto, a adição de um grupo alquil ou aril no carbono na posição 5 confere ao composto propriedades sedativas. Assim, o barbital resulta da substituição dos dois hidrogênios por grupos etila formando o ácido dietilbarbitúrico. Este composto sintetizado por Fischer foi descrito em 1903 e, devido a sua ação inicial lenta, efeito prolongado e, sua insolubilidade, não poderia ser utilizado para uso intravenoso. Já como sedativo após administração oral, o barbital

foi muito popular, durante muitos anos, sendo inclusive utilizado como meio para suicídios.

A substituição de um dos hidrogênios do carbono na posição 5, por um grupo etil, e outro hidrogênio, por um grupo fenil, confere ao conjunto uma atividade anticonvulsivante como o fenobarbital. Apresentando uma boa eficácia no controle de convulsões, mas a meia-vida de 80 a 120 horas restringiu seu uso na anestesia. Aumentando a solubilidade lipídica, aumenta a potência hipnótica com diminuição da duração da ação e biotransformação mais rápida. Assim, o hexobarbital, o primeiro derivado barbitúrico de ação curta, resultou da adição de um grupo metil em um átomo de nitrogênio. O hexobarbital tornou-se muito popular como agente indutor de ação curta, sendo utilizado por cerca de dez milhões de pacientes em 1944. Já a substituição do oxigênio do carbono na posição 2 por um átomo de enxofre produz o tiobarbitúrico de elevada lipossolubilidade e, conseqüentemente, ação mais curta com redução da meia vida de 30-50 horas para 10-15 horas e mais potentes. Apesar dos primeiros derivados barbitúricos alcançarem alguma popularidade, os tiobarbitúricos tornaram-se universalmente aceitáveis.

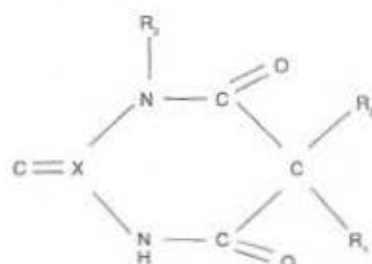
Baseados na meia-vida de eliminação em animais, os barbitúricos são divididos em quatro categorias (Tabela 1). Entre os derivados de ações curta e intermediária, tem-se o pentobarbital, o secobarbital, o amobarbital e o butobarbital, que entram na composição de "drogas de abuso". O fenobarbital e o metilfenobarbital, associados aos problemas decorrentes da terapia e tentativas de suicídio, representam os barbitúricos de ação longa.

2. TOXICOCINÉTICA

2.1. Absorção e distribuição

Os derivados barbitúricos de ações longa e intermediária, assim como os de ação curta, tem absorção rápida e completa (principalmente pelo intestino delgado), com início da ação variando de 10 a 60 minutos, dependendo da via de administração, características físico-químicas do composto, tipo da formulação e da presença de alimentos no estômago. No caso do fenobarbital, a absorção oral é completa apesar de lenta. Quando utilizados para uso sedativo-hipnótico a administração é por via oral, enquanto a via intravenosa é utilizada para a indução ou manutenção de anestesia, como no caso do tiopental ou para o tratamento da epilepsia, tratando-se do fenobarbital.

Tabela 1. Derivados Barbitúricos.



Barbitúricos	Duração de Ação (horas)	R ₁	R ₂	R ₃	X
<i>Ação ultracurta</i>					
Tiopental	0,3	etil	1-metilbutil	H	S
Tiamical	0,3	alil	1-metilbutil	H	S
Metolexital	0,3	alil	1-metil-2-pentinil	CH ₃	O
<i>Ação curta</i>					
Hexobarbital	3	metil	1-ciclohexen	CH ₃	O
Pentobarbital	3	etil	1-metilbutil	H	O
Secobarbital	3	alil	1-metilbutil	H	O
<i>Ação intermediária</i>					
Aprobarbital	3-6	alil	isopropil	H	O
Butobarbital	3-6	etil	secbutil	H	O
<i>Ação longa</i>					
Barbital*	6-12	etil	etil	H	O
Mefobarbital*	6-12	etil	fenil	CH ₃	O
Fenobarbital*	6-12	etil	fenil	H	O
Primidona*	6-12	etil	fenil	H	O

* Fármacos responsáveis pela diurese alcalina.

Os barbitúricos são amplamente distribuídos e ultrapassam todas as barreiras do organismo, inclusive a placentária, podendo se distribuir por todo o organismo. Os fatores que influenciam a distribuição são: a lipossolubilidade, a ligação com proteínas e o grau de ionização. Os derivados barbitúricos de ação ultra-curta são altamente lipossolúveis, distribuindo-se na massa cinzenta do cérebro em poucos segundos, após a sua administração. Os compostos menos lipossolúveis, como o fenobarbital, acumulam-se lentamente no cérebro e permanecem no organismo por mais tempo, em decorrência de sua reduzida metabolização, dependendo da excreção urinária para o término de seus efeitos. No estado de equilíbrio, a concentração mais alta de barbitúricos em tecido não-adiposo é no fígado e no rim. O volume aparente de distribuição varia de 0,6 a 2,6 L/kg. O fenobarbital atravessa a barreira placentária, equilibrando-se com o fluido fetal e, cerca de 1,5% da concentração

de fenobarbital encontrado no plasma, está presente no leite materno.

Os depósitos de gordura podem conter altas concentrações barbitúricas, principalmente os de ação ultracurta, devido à sua lipossolubilidade. Os barbitúricos sofrem redistribuição no organismo e, quando ocorre sua saída do sistema nervoso central para outros tecidos, diminuem ou cessam seus efeitos depressores. Assim, o término do efeito dos tiobarbitúricos decorre mais de sua redistribuição do que de sua biotransformação.

2.2. Biotransformação e excreção

O processo de biotransformação da maioria dos barbitúricos de ações intermediária e curta ocorre principalmente no fígado (cerca de 90 a 99%). Contudo, existem outros locais de biotransformação como: rim, cérebro, coração, intestino, músculo e

baço. A reação mais importante nesse processo é a oxidação da cadeia lateral, a qual reduz a atividade farmacológica. Esta é a via mais importante na biotransformação de barbitúricos. Essa oxidação ocorre no maior dos dois grupos substituídos em C5; sendo que os derivados de ação curta são oxidados a compostos mais polares e inativos, como álcool, cetonas, fenóis ou ácido carboxílico. No processo de biotransformação do amobarbital, um derivado de ação intermediária, é formado um produto de biotransformação, o 3-hidroxi amobarbital, com um terço da ação do composto inalterado seguindo a cinética de saturação a doses terapêuticas.

A biotransformação de derivados barbitúricos de ação longa não é completa quando comparada com outros barbitúricos. A hidroxilação do fenobarbital é cerca de 60 a 75% da dose absorvida. A biotransformação do mesmo ocorre no fígado através do sistema enzimático, principalmente pela CYP P2C9 e uma menor participação das CYP P2C19 e CYP P2E1. O fenobarbital é também um importante indutor de enzimas como a uridina difosfato glicuroniltransferase (UGT) e das subfamílias CYP P2C e CYP P3A. Outros barbitúricos também induzem enzimas hepáticas como as CYP P1A2 e CYP 3A4. A indução dessas enzimas tem como consequência o aumento da taxa de biotransformação de alguns fármacos, além de substâncias endógenas como hormônios esteróides e vitaminas como a K e D. Essa taxa de biotransformação aumentada é tida como responsável em parte pela tolerância metabólica dos derivados barbitúricos. Registros na literatura indicam que o efeito indutor desses compostos não está associado somente as monooxigenases, mas também ao aumento da atividade da enzima ácido delta aminolevulínico sintetase (ALA-S), enzima mitocondrial como também da aldeído desidrogenase, uma enzima citosólica e responsável por uma das reações de biotransformação do álcool. O mefobarbital e o metarbitol sofrem desmetilação para produtos ativos, fenobarbital e barbital, respectivamente. A dessulfuração é a reação de biotransformação responsável pela formação de oxibarbitúricos, a partir de tiobarbitúricos, compostos de ação ultracurta.

A excreção é principalmente urinária. Barbitúricos com coeficiente óleo/água baixo, como o fenobarbital, são excretados inalterados pelo rim ou parcialmente biotransformados como barbital (25-40%), metarbitol (60-90%) e aprobarbital (7-18%). Os de média e curta duração são excretados pela urina parcialmente inalterados e parcialmente biotransformados. Os barbitúricos de ação ultracurta são excretados pela urina, principalmente sob a forma de produtos de biotransformação. Os barbitúricos com significativa ligação

com as proteínas como, por exemplo, o tiopental com 80% de ligação, a excreção renal é pequena e depende de oxidação hepática para uma depuração.

A eliminação é dependente do pH, o que é importante em casos de intoxicação. A urina alcalina favorece a ionização de vários derivados barbitúricos e, portanto, dificulta sua reabsorção tubular. A eliminação dos barbitúricos é bem mais rápida nos indivíduos jovens do que nos idosos e lactentes. Durante a gestação, a meia-vida do barbitúrico é também aumentada em indivíduos com doença hepática crônica.

3. TOXICIDADE

Os barbitúricos são depressores do sistema nervoso central e, primariamente exerce seus efeitos sedativos e anestésico por potencialização da ação do GABA (ácido gama-aminobutírico) no receptor GABA_A no que se refere a inibição pré e pós-sinápticas. Esses efeitos depressores incluem desde ligeira sedação e hipnose até o coma profundo. Além disso, a atividade noradrenérgica pode ser seletivamente deprimida. A alta incidência dos efeitos adversos associados a terapia de barbitúricos, incluem depressão cardíaco-respiratória, enfraquecimento das funções das células brancas, hipocalcemia e disfunção hepática e renal. Em consequência, o uso de tiopental e de outros barbitúricos para a sedação em pacientes com problemas neurológicos críticos tem diminuído muito desde a última década. A toxicidade depende do tipo de barbitúrico. Para o fenobarbital, a dose letal mínima estimada é de 1,5 g, mas com o desenvolvimento de tolerância há casos de ingestão de 16 g com recuperação. A concentração sérica tóxica varia entre 4 a 90 µg/mL e a letal, de 4 a 120 µg/mL. Os barbitúricos de ação curta são mais potentes e, conseqüentemente, mais tóxicos que os de ação prolongada.

O início dos sintomas, após a ingestão, depende do tipo de barbitúrico. Nos casos de superdose de barbitúricos de ação longa, os sintomas iniciam-se dentro de duas horas. A intoxicação leve a moderada lembra muito a embriaguez por álcool, ficando o indivíduo com fala enrolada, ataxia, vertigem e confusão.

Segundo Reed *et al.*, os efeitos no sistema nervoso central podem ser classificados em quatro estágios:

Estágio 1: Neste estágio, o indivíduo apresenta estupor, mas responde ao comando verbal;

Estágio 2: O paciente não responde a todos os estímulos, mas seus reflexos e sinais vitais estão intactos;

Estágio 3: O paciente não responde aos estímulos e reflexos, mas apresenta sinais vitais estáveis.

Estágio 4: O paciente não responde aos estímulos, reflexos e os sinais vitais estão instáveis.

Os efeitos tóxicos provocados pelos barbitúricos estão relacionados com a dose. A relação dose-resposta é muito difícil de ser estabelecida devido ao fenômeno de tolerância. No aspecto clínico, a intoxicação se manifesta por uma alteração da consciência e depressão dos centros respiratórios e vasomotores, sendo todas essas alterações reversíveis.

Apesar do coma ser o principal sinal de intoxicação aguda por barbitúricos, não é característico, sendo necessário o diagnóstico laboratorial. Mesmo numa intoxicação severa, a recuperação geralmente ocorre sem seqüela neurológica. Quando o paciente sobrevive por vários dias de coma, podem ocorrer danos por anóxia com necrose cortical laminar, na porção H, do *hipocampus* e perda de células de Purkinje do cerebelo (massa cinzenta).

Logo no início do coma, os derivados barbitúricos abolem o centro do movimento respiratório, sendo a depressão respiratória a causa mais comum de óbito em pacientes sem suporte ventilatório. O óbito ocorre por parada cardíaco-respiratória. Em cerca de 6,5% dos casos de intoxicação aguda por barbitúricos, os pacientes apresentam lesões na pele que são caracterizadas pela presença de bolhas grandes. Portanto, quando um indivíduo dá entrada num hospital, inconsciente e apresentando eritema com bolhas, deve ser efetuada uma triagem para barbitúricos, apesar de outros medicamentos também provocarem quadro semelhante, como diuréticos, analgésicos e sulfonamidas.

Toxicidade neonatal

Alguns autores correlacionam um possível efeito teratogênico dos barbitúricos, quando usado nos três primeiros meses da gravidez. Essa relação ainda não é conclusiva, mas quando utilizado no final da gravidez poderá provocar depressão respiratória, sedação, defeitos de coagulação e síndrome de abstinência no neonato. Alguns desses sintomas podem persistir por alguns meses, interferindo no desenvolvimento do cérebro e, conseqüentemente, no comportamento da criança. Os derivados barbitúricos de ação longa, como o fenobarbital, passam mais para o leite materno que os de ação curta ou intermediária.

4. DEPENDÊNCIA

O uso contínuo de barbitúrico, em curtos intervalos de tempo, acarreta tolerância, desenvolvendo resistência aos efeitos hipnóticos. No caso desses fármacos, observa-se a tolerância farmacocinética, também conhecida como tolerância metabólica, e a tolerância farmacodinâmica.

A tolerância metabólica é explicada em parte pelo aumento da atividade de algumas isoenzimas do

CYP hepático, induzidos pelos derivados de barbitúricos. Como conseqüência, o processo de biotransformação do fármaco é acelerado, resultando na sua eliminação mais rápida, diminuindo o tempo de ação terapêutica e, portanto, sendo necessário aumentar a dose para manter as concentrações nos tecidos.

A tolerância a esses fármacos é diretamente proporcional à rapidez de seu efeito e inversamente proporcional à sua meia-vida. Dessa forma, há uma preferência pelos barbitúricos de $t_{1/2}$ de ação curta e ultracurta como o pentobarbital e o secobarbital do que pelo fenobarbital. Parece que essa tolerância não está relacionada com o fenômeno de dependência física e de tolerância farmacodinâmica (neuroadaptação), que envolve uma adaptação do tecido nervoso à presença do barbitúrico. Ocorre tolerância cruzada com outros depressores, como o álcool etílico e os anestésicos gerais de inalação. A tolerância aguda pode ocorrer após administração de uma dose única elevada, sendo que o sistema nervoso central pode tornar-se resistente aos efeitos da substância, mesmo somente com uma única administração.

A dependência física e psicológica com o uso a longo prazo de barbitúricos é bem estabelecida. A retirada abrupta do fármaco pode gerar síndrome de abstinência, na qual o indivíduo apresenta debilidade, ansiedade, alucinações, delírios e convulsões. Se a dependência está bem estabelecida, a descontinuação do fármaco pode produzir a síndrome de abstinência dentro de 24 horas após a retirada do fármaco. O sistema múltiplo de órgãos afetados pela retirada dos barbitúricos incluem a ativação do sistema nervoso central, irritabilidade do trato gastrointestinal e hiperatividade simpática. A síndrome de abstinência pode aparecer também com o uso de analgésicos em combinação com barbitúrico, como também em neonatos, cujas mães ingerem barbitúricos como anticonvulsivantes ou como droga de abuso. Os sintomas nos recém-nascidos são similares aos da síndrome de abstinência aos opiáceos (hiperatividade, choro excessivo, tremor, hiper-reflexia, vômitos, suor). A hiperexcitabilidade nos neonatos aparece em torno do sétimo dia após o nascimento e pode persistir por vários meses.

Tabela 2. Síndrome de abstinência.

Moderada	hipotensão postural, irritabilidade, náusea, vômito e anorexia, tremores, fraqueza, ansiedade (duração é variável, acima de 14 dias).
Severa	estado epiléptico, convulsão, contração mioclônica (a duração não excede a oito dias).
Drástica	morte, hiperpirexia, delirium tremens, alucinação (duração a partir de 14 dias).

Para barbitúricos de ação intermediária e curta, náusea, vômito, hipotensão ortostática e agitação desenvolvem-se de 12 a 16 horas após a retirada do fármaco.

5. TRATAMENTO

A intoxicação barbitúrica pode ocorrer de três maneiras: tentativas de suicídio (a grande maioria); automatismo (perda de controle sobre a quantidade ingerida após os primeiros comprimidos) e, por último, a intoxicação acidental, principalmente em crianças. Como não há antídoto para os barbitúricos, existem diversos esquemas e condutas terapêuticas para o tratamento de suas intoxicações:

- Terapia de suporte: estabilização e manutenção de sinais vitais (hipotermia, hipertermia, letargia, agitação). Sendo a parada respiratória a principal causa da morte, a adequação da ventilação deve ser o primeiro passo. Administrar intravenosamente solução de Ringer nos pacientes hipertensos e administrar glicose, naloxona e tiamina a todos os que apresentem depressão do sistema nervoso central.
- Descontaminação do trato gastrointestinal: como os barbitúricos diminuem a motilidade gastrointestinal e retardam o esvaziamento gástrico, é indicada a lavagem gástrica e emese para pacientes conscientes. Os barbitúricos são bem adsorvidos por carvão ativado, sendo este administrado na dose de 1 g/kg de peso.
- Aumento da eliminação: doses repetidas de carvão ativado reduzem a meia-vida sérica de fenobarbital administrado por via intravenosa ou oral. A alcalinização urinária aumenta de cinco a dez vezes a velocidade da excreção do fenobarbital e do metarbital. A diurese forçada requer um fluxo de 3 a 4 ml/kg/min e um pH acima de 7,5. No caso do fenobarbital com pKa de 7,2 em pH 7,5, 96% de suas moléculas estão na forma não-ionizada, portanto, de fácil absorção. Quando se eleva o pH urinário, com a administração de solução de bicarbonato de sódio, o fenobarbital fica na forma ionizada numa proporção de 85% e, portanto, sua excreção é acelerada (Tabela 3).

A hemodiálise é mais eficaz para os derivados barbitúricos de ação longa. O sangue entra em contato com uma membrana, que permite a passagem de substâncias com peso molecular abaixo de 500 Daltons e mais solúveis em água. A concentração da substância no dialisado se equilibra com o plasma. O dialisado é removido, um novo equilíbrio se forma e, assim sucessivamente, o agente tóxico vai sendo removido. A hemodiálise só deverá ser usada quando o paciente não responde à terapia de suporte ou quando o nível sanguíneo do barbitúrico está acima de 10-15 mg/dL.

Tabela 3. Excreção do fenobarbital de acordo com o tratamento.

Tipo	(mL/s)
Depuração espontânea	60
Diuréticos salinos	150
Bicarbonato de sódio	240
Bicarbonato + manitolose	300
Lactato + uréia	1.020*
Furosemida	480
Díálise peritoneal	480
Hemodiálise	1.620-3.000
Hemoperfusão com carvão ativado	3.600
Hemoperfusão sobre resina	4.800

* Pode causar desidratação celular.

Na hemoperfusão, o sangue passa através de uma coluna de carvão ou resina adsorvente. Alguns agentes tóxicos são muito bem removidos por esta técnica. No caso dos derivados barbitúricos, esta técnica é mais eficaz para os compostos de ação curta e intermediária em que a resina XAD-4 remove eficientemente os barbitúricos lipossolúveis. Essa medida deve ser reservada para pacientes com intoxicação severa e que não respondem à terapia de suporte. Não existem antídotos para os barbitúricos e não é aconselhável administrar estimulantes, como, por exemplo, cafeína ou coramina, pois tendem a aumentar as complicações.

II. BENZODIAZEPÍNICOS

1. INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos estão entre os fármacos mais prescritos e utilizados em todo o mundo. Desde a introdução do clordiazepóxido, em 1961, dezenas desses compostos foram sintetizados e testados e estão em uso clínico atualmente. São utilizados como ansiolíticos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e hipnóticos. Todos os benzodiazepínicos induzem esses efeitos em maior ou menor grau, sendo as diferenças fundamentalmente quantitativas.

Da família dos benzodiazepínicos, 15 são comercializados nos Estados Unidos e aproximadamente outros 20 o são em outros países.

No Brasil, mais de três dezenas desses fármacos constam da Lista B, e estão sujeitos à notificação de receitaário B, conforme Portaria 344 de 1998, atualizada pelos RDC 178 de 2002 e 18 de 2003 do Ministério da Saúde.

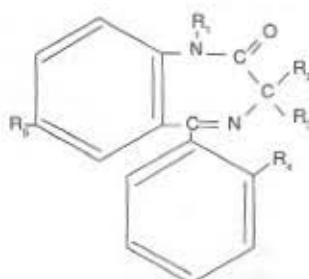
De acordo com o V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estu-

dantes de Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras realizado pelo CEBRID/EPM (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicoativas/Escola Paulista de Medicina) os ansiolíticos ocuparam o 3º lugar com 4,1%. O consumo predominou no sexo feminino.

O termo benzodiazepínico se refere a uma classe de compostos cuja estrutura possui um anel benzênico

co acoplado a um anel diazepínico e um grupamento aril substituinte na posição 5, compondo um terceiro anel, com a estrutura 5-aryl-1,4 benzodiazepínico. Várias modificações foram realizadas nessa estrutura produzindo fármacos com atividades similares como os benzodiazepínicos-1,5 e triazolobenzodiazepínicos. Na Tabela 4 encontram-se os principais representantes do maior grupo.

Tabela 4. Estrutura química de 1,4-benzodiazepínicos.



Fármaco	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Bromazepam	H	H	H	·	Br
Camazepam	CH ₃	H	OCN(CH ₃) ₂	H	Cl
Clonazepam	H	H	H	Cl	NO ₂
Clorazepato	H	H	COOH	H	Cl
Clordiazepóxido	·	H	H	H	Cl
Diazepam	CH ₃	H	H	H	Cl
Fludiazepam	CH ₃	H	H	F	Cl
Flunitrazepam	CH ₃	H	H	F	NO ₂
Flurazepam	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	F	Cl
Halazepam	CH ₂ CF ₃	H	H	H	Cl
Lorazepam	H	H	OH	Cl	Cl
Lormetazepam	CH ₃	OH	H	Cl	Cl
Medazepam	CH ₃	H	H	H	Cl
Nimetazepam	CH ₃	H	H	H	NO ₂
Nitrazepam	H	H	H	H	NO ₂
Oxazepam	H	H	OH	H	Cl
Prazepam	◁	H	H	H	Cl
Temazepam	CH ₃	H	OH	H	Cl

2. TOXICOCINÉTICA

2.1. Absorção e distribuição

Após administração oral, os benzodiazepínicos são geralmente bem absorvidos pelo trato gastrintes-

tinal. A absorção pode ser influenciada por alimentos, terapia associada e formulação. Fármacos que alteram o pH gástrico podem influenciar a absorção por via oral. Para os comumente utilizados, a concentração máxima sanguínea é atingida aos 40 mi-

nutos (medazepam, temazepam) a aproximadamente 2,5 horas (clonazepam). Outras vias podem ser utilizadas: intramuscular, de absorção lenta, exceto para o lorazepam; intravenosa, não inteiramente desprovida de riscos, já que a introdução muito rápida pode levar a um período de apnéia; a via retal é útil quando se quer obter um efeito rápido em circunstâncias em que a administração intravenosa é impraticável ou indesejável.

Após administração de dose oral única (ou intravenosa), a duração de ação normalmente depende da taxa e extensão da distribuição. Com administrações repetidas, outros fatores, particularmente a biotransformação, assumem importância maior.

Os benzodiazepínicos são bem distribuídos pelos tecidos orgânicos e possuem suficiente lipossolubilidade para atingir o cérebro. A maioria deles é altamente ligada a proteínas plasmáticas; a fração livre varia de 2% (diazepam) a 15% (clonazepam). Um volume de distribuição típico é de 1,5 L/kg aproximadamente.

2.2. Biotransformação e excreção

Os benzodiazepínicos são biotransformados pelas enzimas hepáticas, envolvendo as vias oxidativas (N-desmetilação, hidroxilação ou ambas) e não oxidativas (nitro-redução, conjugação glicurônica etc.). Os produtos formados podem ter atividade farmacológica similar àquela do composto original. A complexidade desses processos pode ser exemplificada pela biotransformação do diazepam (7-cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona), que origina três principais produtos: nordiazepam, oxazepam e temazepam.

Os derivados benzodiazepínicos, portanto, dão origem a outros membros da classe durante o processo de biotransformação.

grande eliminação pré-sistêmica têm alterações na concentração plasmática após administração oral; uma pequena concentração do fármaco original normalmente é acompanhada de quantidades maiores do produto de biotransformação no plasma.

A duração da ação depende em parte da meia-vida de eliminação e da presença ou ausência de metabólitos ativos. Fármacos com $t_{1/2}$ longa normalmente tem longa duração de ação e se associam com sedação prolongada.

Os benzodiazepínicos de longa ação e a maioria dos de ação ultracurta estão sujeitos à biotransformação oxidativa com freqüentes variações individuais nos parâmetros farmacocinéticos, atribuídos a fatores como idade, dano hepático e uso concomitante de indutores/inibidores enzimáticos. Os fármacos de ação intermediária/curta são biotransformados preferencialmente pelas vias não oxidativas, com pequenas variações atribuídas aos fatores acima citados.

A biotransformação, por sua vez, pode ser estimulada através de indutores enzimáticos como os barbitúricos; efeito oposto pode ocorrer na presença de fármacos como o dissulfiram e cimetidina, que são inibidores enzimáticos.

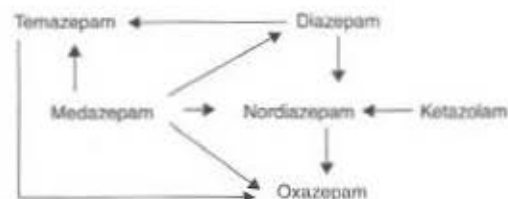
Genericamente, a eliminação da maioria dos benzodiazepínicos é similar àquela vista com o diazepam; são excretados preferencialmente pelas vias urinárias na forma de múltiplos produtos de biotransformação e, em menor concentração, nas fezes. Porcentagem muito pequena da forma inalterada, via de regra, aparece na urina.

3. TOXICODINÂMICA

Os benzodiazepínicos interagem com receptores específicos no SNC, localizados paralelamente aos receptores de GABA e amplamente distribuídos no córtex, cerebelo e estruturas límbicas, áreas envolvidas em processos emocional e cognitivo e também na produção de convulsão.

Os benzodiazepínicos exercem ação potencializando a atividade do GABA. Ocorre aumento da freqüência de abertura do canal de cloreto resultando em hiperpolarização da membrana, inibindo a excitação celular.

O mecanismo molecular da transmissão GABAérgica envolve a formação de um complexo entre o receptor de GABA e o canal de cloreto, o qual, na ausência de GABA, se encontra na sua conformação fechada, isto é, impermeável a íons. Quando o GABA se liga ao receptor, a estrutura tridimensional do complexo é alterada resultando na conformação aberta do canal de cloreto, permitindo o fluxo de



Os benzodiazepínicos sofrem extenso metabolismo de 1.ª passagem; através da circulação porta, chegam ao fígado, onde são biotransformados. O grau de eliminação pré-sistêmica varia muito entre os membros da classe. Clorazepato, prazepam e flurazepam sofrem maior efeito de 1.ª passagem do que o lorazepam e diazepam. Aqueles que mostram

ânions. A direção do fluxo é determinada pelo gradiente de concentração e pelo potencial de membrana. A condutância do cloreto induzida pelo GABA deprime a excitabilidade da membrana celular.

A falta de ação direta dos benzodiazepínicos sobre o fluxo de cloreto explica porque esses fármacos são mais seguros do que os barbitúricos que ativam diretamente o canal de cloreto e causam depressão respiratória. Eles são os hipnóticos de escolha em função de sua eficácia e segurança.

Ultimamente as pesquisas tem indicado a existência de receptores específicos para os benzodiazepínicos no SNC, sugerindo a existência de substâncias endógenas muito parecidas com esses fármacos (benzodiazepínicos naturais ou mais precisamente ansiolíticos naturais).

4. DOSES USADAS E O FENÔMENO DA TOLERÂNCIA

O primeiro fenômeno que se observa com o uso crônico dos benzodiazepínicos é o desenvolvimento da tolerância, cuja velocidade de instalação varia para diferentes efeitos. Os efeitos de sedação/ataxia são os primeiros a serem atenuados; efeitos anticonvulsivantes são reduzidos mais vagarosamente e efeitos ansiolíticos demoram mais para desaparecer. Maior risco de desenvolvimento de tolerância ocorre com o uso de doses maiores do que as terapêuticas e por longos períodos de tempo.

A tolerância observada com os benzodiazepínicos é diferente daquela observada com os barbitúricos. Ela não depende de indução enzimática. Ocorre uma tolerância do tipo funcional, cujos mecanismos envolvem alterações de número ou sensibilidade de receptores de benzodiazepínicos, modificações no acoplamento de GABA ao seu receptor ou mudanças na neurotransmissão noradrenérgica ou serotoninérgica em sistemas em que o GABA interage.

5. DEPENDÊNCIA E A SÍNDROME DA ABSTINÊNCIA

O segundo fenômeno observado com o uso crônico dos benzodiazepínicos é a dependência manifestada por sintomas de abstinência. Pacientes tratados por períodos de tempo prolongados (> 6 meses) com doses terapêuticas mostram evidência de dependência física. Entretanto, maior risco de desenvolvimento de dependência ocorre com o uso prolongado de doses maiores do que as terapêuticas. A dose diária, a duração do tratamento, a meia-vida de eliminação e a potência do fármaco contribuem para a dificul-

dade na interrupção do uso. Acrescente-se o fato de que o nível inicial da psicopatologia e a personalidade do indivíduo contribuem para a severidade dos sintomas de abstinência.

A dependência física é maior com benzodiazepínicos de meia-vida de eliminação curta, desenvolve-se mais rapidamente, os sintomas de abstinência são mais intensos e, em geral, mais graves após a interrupção abrupta do que gradual do fármaco.

A dependência psíquica também ocorre com o uso prolongado de benzodiazepínicos, embora eles tenham baixo potencial de abuso quando comparados a outros, como os barbitúricos, opiáceos e álcool etílico. A experiência subjetiva de uma combinação de efeitos de agonistas pode ser prazerosa e levar à dependência psíquica e abuso numa população de risco como os dependentes de etanol e usuários de outras drogas.

Os sintomas de abstinência decorrentes da interrupção do uso desses fármacos incluem: disforia, ansiedade (maior do que na condição pré-existente), agitação, insônia, vertigens, anorexia, náuseas ou vômitos, hiper-reflexia, convulsões etc. Essa síndrome tem sido observada tanto em animais de experimentação quanto em humanos.

Para entender os mecanismos que envolvem os fenômenos da tolerância, dependência e síndrome de abstinência é necessário compreender a complexidade do receptor de benzodiazepínico.

Uma das características desses receptores é que eles permitem a fixação de diferentes ligantes, entre eles substâncias que apresentam efeitos opostos àqueles apresentados pelos benzodiazepínicos. Esses receptores permitem a ligação a agonistas (benzodiazepínicos convencionais), agonistas parciais (de menor eficácia), antagonistas (sem ação intrínseca, mas que bloqueiam a ação dos agonistas por competição direta nos sítios receptores, como o flumazenil), agonistas inversos (que têm ação oposta à do agonista) e agonistas inversos parciais (de menor eficácia). As ações do agonista inverso são bloqueadas pelo antagonista, mostrando que agem no mesmo receptor.

Mudanças neurofisiológicas são a primeira resposta à ocupação crônica dos receptores de benzodiazepínicos. O mecanismo efetor que acopla o sítio de ligação dos receptores de benzodiazepínicos e o complexo receptor de GABA-canal de cloreto são alterados, reduzindo a eficácia do agonista e aumentando a eficácia do agonista inverso. Essas mudanças podem ocorrer rapidamente e sugerem mais uma mudança alostérica do que a produção de diferentes receptores.

O receptor de benzodiazepínico interage com outros neurotransmissores. Alucinações e idéias paranóides vistas na síndrome de abstinência parecem estar relacionadas com a neurotransmissão dopaminérgica; perda de apetite, mudanças no humor e disforia parecem ser mediadas por processos via opióide endógeno.

6. CONSEQUÊNCIAS TOXICOLÓGICAS DO USO E DO ABUSO

Os benzodiazepínicos são fármacos relativamente seguros. Depressão respiratória e cardiovascular ocorrem somente em circunstâncias especiais, como injeção intravenosa muito rápida ou diante de uma disfunção hepática. A administração intravenosa de fármacos de ação ultra-curta (como o triazolam) pode resultar em apnéia e óbito. A via intravenosa também está associada com maior grau de hipotensão do que as demais vias.

Intoxicações graves e letais causadas pelo uso isolado de benzodiazepínicos são raras; normalmente essas intoxicações envolvem o uso concomitante de outros depressores do SNC como etanol e barbitúricos. A associação benzodiazepínico-barbitúrico parece ser a mais severa. Pelo fato de terem efeito aditivo de sedação quando associados a outros depressores do SNC, os pacientes devem ser informados sobre o risco em potencial quando da ingestão de álcool etílico durante terapia com esses fármacos.

Os benzodiazepínicos são freqüentemente usados em associação com antidepressivos. Este tipo de associação pode ter significado clínico quando o antidepressivo é a fluvoxamina, um potente inibidor da biotransformação oxidativa. Desse modo, os derivados benzodiazepínicos que são biotransformados por esta via (como alprazolam, bromazepam, diazepam etc.) têm sua concentração plasmática aumentada.

Os principais efeitos colaterais observados com o uso desses fármacos são sedação e letargia, interferência com o tempo de reação e coordenação motora, podendo resultar em risco para indivíduos que exercem atividades envolvendo precisão ou rapidez de reflexos. Doses elevadas (20 a 40 vezes maiores que as habituais) são necessárias para o acometimento de efeitos mais graves. Nessas doses poderá ocorrer hipotonia muscular, dificuldade para ficar de pé e andar, hipotensão e desmaios.

Há relatos de que os benzodiazepínicos podem acarretar comportamento agressivo e/ou suicida. A indução de violência, porém, é considerada extremamente pequena e idiossincrática, exceto possivelmente em pacientes com personalidade pró-violência.

A interrupção do uso após terapia prolongada pode levar a 3 tipos de síndromes: *recorrência* em que os sintomas da doença voltam a se manifestar; *rebote* que se caracteriza pelo retorno dos sintomas originais para os quais foram prescritos, numa intensidade maior; e *síndrome de abstinência* que é o aparecimento de novos sintomas após a descontinuação ou redução das doses. A probabilidade de aparecimento dessas síndromes é maior quando existe a interrupção abrupta do tratamento realizado com benzodiazepínico de $t_{1/2}$ curta (como o alprazolam) do que os de $t_{1/2}$ longa (como diazepam).

A possibilidade de desenvolvimento de dependência deve sempre ser considerada principalmente quando há fatores de risco. Pacientes idosos são especialmente vulneráveis aos efeitos dos benzodiazepínicos; com o aumento da idade, há aumento da meia-vida de eliminação. Portanto, os idosos devem evitar o uso prolongado desses fármacos e principalmente os de longa ação.

7. ANTIDOTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA

Para tratamento da intoxicação aguda, o flumazenil, antagonista seletivo do receptor GABA, é o antidoto específico disponível atualmente. Ele bloqueia, especificamente, por inibição competitiva os efeitos dos benzodiazepínicos mas deve ser usado com cautela. O flumazenil somente deve ser usado quando, sabidamente, a overdose é devida unicamente a benzodiazepínicos. Se usado, deve ser administrado vagarosamente (0,2 mg/min até 3-5 mg/min). Doses elevadas causam agitação e sintomas de abstinência.

O flumazenil é contra-indicado em pacientes com aumento da pressão intracraniana, com história de epilepsia ou naqueles com exposição a antidepressivos tricíclicos.

III. BIBLIOGRAFIA

1. BARBITÚRICOS

- BARRY, H.R.; PETERSON, R.G. Clinical Toxicology. In: Casarett and Doull's, Toxicology: The Basic Science of Poison, 3.ed, New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1991.
- CORDATO, J.D.; HERKES, G.K.; MATHER, L.E.; MORGAN, K.M. Barbiturates for acute neurological and neurosurgical emergencies - do they still have a role? *J. Clin. Neurosciences*, v.10, n.3, p.283-88, 2003.
- DAVANE, C.L.; WARE, M.R.; LYDIARD, R.B. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and treatment issues of benzodiazepines: alprazolam, adinazolam and clonazepam. *Psychopharmacology Bulletin*, v.27, n.4, p.463-73, 1991.

- DENNIS, S.C.; MIHIC, S.J.; HARRYS, R.A. Hipnóticos e Sedativos In: GOODMAN AND GILMAN, *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11.ed. McGraw-Hill, Interamericana Editores, cap16 p.359-82, 2006.
- DICKSON, P.H.; MARKUS, W.; MCKERNAN, J.N.; NIPPER, H.C. Urinalysis of α -Hydroxyalprazolam, α -hydroxizolam and other benzodiazepine compounds by CG/EIMS, *J. Anal Toxicol*, v.16, n.2, p.67-71, 1992.
- ELLENHORN, M.J.; BARCELOUX, D.G. *Medical Toxicology: Diagnosis and treatment of human Poison*. New York: Elsevier Science Publishing Company, Inc., 1998.
- GREENBLATF, D.J.; HARMATZ, J.S.; SHADER, R.I. Clinical Pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly – Therapeutic Considerations (Part II). *Clin. Pharmacokinet.*, v.21, n.4, p.262-73, 1991.
- GUILLÉN-SANS, R.; CHOZAS, G. Historical aspects and applications of barbituric acid derivatives. A review. *Pharmazie*, v.43, p.827-9, 1988.
- HAEFEL, Y.W. Benzodiazepine Receptor and Ligands: Structural and Functional Differences. In: HINDMARCH, I.; BEAUMONT, G.; BRANDON, S.; LEONARD, B.E. Eds. *Benzodiazepines: Current Concepts*, New York: John Wiley and Sons, 1990.
- HÉRNANDEZ, E.; PRAGA, M.; ALCAZAR, J.M.; MONTEJO, J.C.; JIMENEZ, M.J.; RODICIO, J.L. Hemodialysis for treatment of accidental hypothermia. *Nephron*, v.63, p.211-6, 1993.
- KINTZ, P.; MANGIN, P. Plasma Determination of Flumazenil, a Benzodiazepine Antagonist, by Immunotoxicology and by Capillary Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *J. Anal Toxicol*, v.15, n.4, p.202-3, 1991.
- LARINI, L. Compostos Barbitúricos. In: LARINI, L. *Toxicologia*, 2.ed. São Paulo: Editora Manole, 1993.
- MATHERS, D.A.; WAN, X.; PUIL, E. Barbiturate activation and modulation of GABA_A receptors in neocortex. *Neuropharmacology*, v.52, p.1160-68, 2007.
- PATEL, N.J.; ZAMEK-GLISZCZYNSKI, M.J.; ZHANG, P.; HAN, Y.; JANSEN, P.L.M.; MEIER, P.J.; STIEGER, B.; BROUWER, K.L.R. Phenobarbital Alters Hepatic Mrp2 Function by Direct and Indirect Interactions. *Molecular Pharmacology*, v.64, n.1, p.154-59, 2003.
- RANG, H.P.; DALE, M.M. *Farmacologia*, 2.ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 1991.
- RABBANI, M.; WRIGHT, J.; BUTTERWORTH, A.R.; ZHOU, Q.; LITTLE, H.J. Possible involvement of NMDA receptor-mediated transmission in barbiturate physical dependence. *Br. J. Pharmacol*, v.111, p.89-96, 1994.
- RICKELS, K.; CASE, W.G.; SCHWEIZER, E. Withdrawal from Benzodiazepines. In: HINDMARCH, I.; BEAUMONT, G.; BRANDON, S.; LEONARD, B.E. Eds. *Benzodiazepines: Current Concepts*, New York: John Wiley and Sons, 1990.
- RODICHOK, L.D. A case of barbiturate poisoning with a readily-accessible laboratory reagent. *Clin Toxicol.*, v.30, n.3, p.445-58, 1992.
- SKOLNICK, P.; PAUL, S.M. Radioreceptor Techniques for the Identification of Antianxiety Agents. In: BERGER, J.G. Ed. *Antianxiety Agents*, New Jersey: John Wiley and Sons, 1986.
- TJADEN, V.R.; MEELES, M.T.H.A.; RHYS, C.P.; VANDER KAA Y.M. Determination of some benzodiazepines and metabolites in serum, urine and saliva by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, v.181, n.2, p.227-41, 1980.
- YANAY, O.; BROGAN, T.V.; MARTIN, L.D. Continuous pentobarbital infusion in children is associated with high rates of complications. *J. Crit. Care*, v.19, n.3, p.174-78, 2004.
- WESTHORPE, R.N.; BALL, C. The intravenous barbiturates. *International Congress Series*, v.1242, p.57-69, 2002.
- WESTON, S.J.; JAPP, M.; PARTRIDGE, J.; OSSELTON, M.D. Collection of a analytical data for benzodiazepines and benzophenones. *J. Chromatogr.*, v.538, p.277-84, 1991.
- ZANINI, C.; OGA, S. Eds. *Farmacologia Aplicada*. 5.ed., São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1996.

2. BENZODIAZEPÍNICOS

- BEERS, M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch. Intern. Med.*, v.157, n.14, p.1531-1536, 1997.
- BENZODIAZEPINES – Profile. Disponível em <http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/benzos.pdf>. Acessado em 08/03/2007
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344 de 12/05/98. *Diário Oficial da União* em 31/12/1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC no 178 de 17/05/2002. *Diário Oficial da União* em 24/06/2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC no 18 de 28/01/2003. *Diário Oficial da União* 29/01/2003.
- DAVANE, C.L.; WARE, M.R.; LYDIARD, R.B. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and treatment issues of benzodiazepines: alprazolam, adinazolam and clonazepam. *Psychopharmacology Bulletin*, v.27, n.4, p.463-73, 1991.
- DICKSON, P.H.; MARKUS, W.; MCKERNAN, J.N.; NIPPER, H.C. Urinalysis of α -Hydroxyalprazolam, α -hydroxizolam and other benzodiazepine compounds by CG/EIMS, *J. Anal Toxicol*, v.16, n.2, p.67-71, 1992.
- GALDUROZ, J.C.F.; NOTO, A.R.; FONSECA, A.R.; CARLINI, E.A. V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio na Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras. CEBRID/UNIFESP, São Paulo, 2004. 379 p.
- GREENBLATF, D.J.; HARMATZ, J.S.; SHADER, R.I. Clinical Pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly – Therapeutic Considerations (Part II). *Clin. Pharmacokinet.*, v.21, n.4, p.262-73, 1991.
- HAEFEL Y.W. Benzodiazepine Receptor and Ligands: Structural and Functional Differences. In: Hindmarch, I.; Beaumont, G.; Brandon, S.; Leonard, B.E. eds. *Benzodiazepines: Current Concepts*. New York: John Wiley and Sons, 1990.
- HOBBS, W.R.; RALL, T.W.; VERDOORN, T.A. Hypnotics and Sedatives; Ethanol. In GOODMAN & GILMAN'S eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill 9.ed., 1996, p.361-396.
- KINTZ, P.; MANGIN, P. Plasma Determination of Flumazenil, a Benzodiazepine Antagonist, by Immunotoxicology and by Capillary Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *J. Anal Toxicol*, v.15, n.4, p.202-3, 1991.
- [NIDA] NATIONAL INSTITUTE ON DRUGS ABUSE. Research Monograph, Number 33 [Printed in1981] 110p.

- Disponível em <http://www.nida.nih.gov/pdf/Monographs/33.pdf>.
- RANG, H.P.; DALE, M.M. *Farmacologia*. 2.ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 1991.
- RICKELS, K.; CASE, W.G.; SCHWEIZER, E. Withdrawal from Benzodiazepines. In: HINDMARCH, I.; BEAUMONT, G.; BRANDON, S.; LEONARD, B.E. eds. *Benzodiazepines: Current Concepts*, New York: John Wiley and Sons, 1990.
- TJADEN, V.R.; MEELES, M.T.H.A.; RHYS, C.P.; VAN DER KAA Y.M. Determination of some benzodiazepines and metabolites in serum, urine and saliva by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, v.181, n.2, p.227-41, 1980.
- [U.S. DEA] UNITED STATES DRUGS ENFORCEMENT ADMINISTRATION. Disponível em www.dea.gov/concern/benzodiazepines.html. Acessado em 08/03/2007.
- WESTON, S.J.; JAPP, M.; PARTRIDGE, J.; OSSEL, M.D. Collection of a analytical data for benzodiazepines and benzophenones. *J. Chromatogr.*, v.538, p.277-84, 1991.
- ZANINI, C.; OGA, S. eds. *Farmacologia Aplicada*, 5.ed., São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1994.

4.5.

Etanol

Sandra Scivoletto, André Malbergier e Adriana Pileggi

SUMÁRIO

1. Histórico
 2. Fontes e usos
 3. Absorção e distribuição
 4. Biotransformação e excreção
 5. Mecanismo de ação do etanol no SNC
 6. Toxicidade aguda
 7. Toxicidade crônica
 - 7.1. Sistema hematológico
 - 7.2. Sistema gastrointestinal
 - 7.3. Sistema neurológico
 - 7.4. Sistema cardiovascular
 - 7.5. Sistema endócrino-reprodutivo
 - 7.6. Síndrome fetal
 8. Tolerância e dependência
 - 8.1. Síndrome de abstinência
 - 8.2. Genética e dependência de álcool
 - 8.3. Farmacologia do tratamento da dependência
 9. Efeitos tóxicos decorrentes da interação com outras substâncias
 10. Bibliografia
-

1. HISTÓRICO

O álcool é uma das substâncias psicoativas mais consumidas pela sociedade, sendo o seu uso estimulado em algumas situações, como em festas e comemorações. As bebidas alcoólicas são consumidas pelo homem desde o início da história, com os primeiros relatos datados de cerca de 6.000 anos atrás, no antigo Egito e Babilônia. As bebidas alcoólicas mais antigas eram fermentadas e de baixo teor alcoólico. Na Idade Média, os árabes introduziram a técnica de destilação na Europa para aumentar a concentração de álcool nas bebidas. Acreditava-se que o álcool era um elixir da vida, um remédio para quase todas as doenças, como pode ser percebido pela origem galênica do termo *whisky* que significa "água da vida".

Desde o início do seu consumo por todas as diferentes sociedades que o utilizavam, os efeitos do álcool sobre o indivíduo e sua capacidade de alterar o comportamento já eram conhecidos. Mesmo sendo aceito socialmente, o consumo de álcool sofreu restrições que tentavam controlar ou prevenir o uso indevido: limitar o uso a ocasiões festivas, impor restrições à sua produção ou comercialização, tornar o seu consumo ilegal, colocar limite mínimo de idade para o seu consumo, entre outros.

Ainda assim, o seu uso continua sendo o mais elevado entre todas as substâncias psicoativas, assim como as consequências deste uso, tais como acidentes de trânsito ou de trabalho, hepatopatias e também os quadros de dependência. Estima-se que, no Brasil, uma em cada dez pessoas tenha problemas devido ao uso abusivo do álcool, prevalência alta e que poucas patologias igualam. O abuso e a dependência de álcool são problemas de saúde pública não só em países subdesenvolvidos, mas também em países do primeiro mundo.

2. FONTES E USOS

Na época dos primeiros colonos americanos, as bebidas alcoólicas consumidas eram na forma de cerveja (90%) e vinho (5%), sendo que a embriaguez não era tolerada. A partir de 1725 houve o aumento do consumo de bebidas destiladas, até o ponto em que esta passou a ser a bebida alcoólica mais consumida. Paralelamente, o consumo em excesso também aumentou e, apesar de ainda ser reprovável em várias situações, passou a ser tolerado e até admirado como sinal de masculinidade. Em 1789 iniciou-se um movimento de oposição ao uso indiscriminado e excessivo de destilados, que culminou com a Oitava Emenda Constitucional dos EUA, proibindo a produção, ven-

da ou transporte de bebidas causadoras da intoxicação, com exceção para o uso médico ou religioso. Iniciou-se, então, um confronto massivo entre o povo e as autoridades, uma vez que a simples proibição não funcionava. As pressões resultaram na redefinição, em 1933, das "bebidas que causam intoxicação", permitindo a venda e o consumo de cerveja com teor alcoólico de 3,2%. Finalmente, em 1934 a Vigésima Primeira Emenda anulou a Oitava e a proibição em relação a bebidas alcoólicas teve seu fim.

Em 1935, dois alcoolistas desesperançosos – Bob Smith e Bill Wilson – conseguiram permanecer sóbrios, ajudando-se mutuamente e fundaram os Alcoólicos Anônimos. Em 1951, a Organização Mundial de Saúde (OMS) admitiu que o alcoolismo era um problema médico e, em 1956, a Associação Médica Americana (*American Medical Association*) declarou o alcoolismo como uma doença passível de tratamento em hospitais gerais. O alcoolismo foi reconhecido como doença psiquiátrica apenas há 35 anos (1965) pela Associação Psiquiátrica Americana (*American Psychiatric Association*).

No Brasil, antes da chegada dos portugueses, os índios produziam o cauim (do tupi "ka'wi"), uma bebida fermentada preparada a partir da mandioca cozida ou de suco de frutos como o caju ou o milho, que eram mastigados e depois misturados e fervidos em um vasilhame especial de cerâmica. Com a chegada dos portugueses foram trazidos os vinhos, cervejas, aguardentes e outros destilados, de alto teor alcoólico e suscetíveis a se incandescer, e que alguns colonizadores utilizavam para ameaçar os índios e conquistar suas terras, daí o termo "água de fogo".

A instalação dos primeiros engenhos para produção de açúcar de cana e aguardente tornou os destilados nacionais, obtidos da fermentação e destilação da borra do melaço, mais acessíveis para a população de menor poder aquisitivo. Os senhores de engenho e fazendeiros ofereciam a aguardente, também conhecida como cachaça, aos escravos com fins medicinais e também para alegrá-los por ocasião de festas religiosas. Gradativamente, a cachaça foi se tornando mais popular e sua oferta aumentando e passando a ser consumida também pelos portugueses. Com a popularidade alcançada em todo o país e pelo preço acessível, a cachaça, bebida de alto teor alcoólico, contribuiu muito para o agravamento do consumo de álcool pela população brasileira.

As bebidas fermentadas são obtidas pela produção do etanol resultante da quebra de açúcares feita por alguns microrganismos, as leveduras.

As bebidas alcoólicas com teor maior que 14% são produzidas por meio da destilação. Neste pro-

cesso, a bebida fermentada é aquecida até o ponto em que o álcool é evaporado e separado da água. O álcool evaporado é então condensado e coletado, produzindo a bebida destilada. O produto varia de acordo com a bebida fermentada que a originou como, por exemplo, o conhaque que é o destilado do vinho e o *whisky* do malte.

A concentração de álcool varia muito de bebida para bebida. A cerveja apresenta as mais baixas concentrações, por volta de 5%. Os vinhos variam de 9 a 12,5%, sendo os liquores, aguardentes e *whiskies*, os mais altos, em torno de 40%.

3. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO

O etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) é uma substância de baixo peso molecular, hidrossolúvel, sendo rapidamente absorvida no estômago (20%) e intestino delgado (80%). A concentração plasmática máxima é atingida entre 30 a 90 minutos após a ingestão. O álcool também pode ser absorvido pela aspiração de seu vapor.

A absorção de álcool é rápida no início do uso e declina posteriormente, mesmo que a concentração no estômago ainda esteja alta. Vários fatores podem influenciar a absorção, sendo que o tempo de esvaziamento gástrico e o início da absorção intestinal podem ser considerados os principais fatores determinantes das taxas variáveis de absorção de álcool encontradas em diferentes indivíduos ou circunstâncias. Se o tempo de esvaziamento gástrico é retardado, por exemplo, pela presença de alimentos, a absorção intestinal também o será. Uma vez no intestino delgado, o etanol é absorvido rápida e completamente, independente da presença de alimentos no intestino ou no estômago.

A distribuição do etanol absorvido também é rápida, com os níveis nos tecidos semelhantes aos níveis plasmáticos. Por ser hidrossolúvel, o etanol distribui-se por praticamente todos os tecidos, intra ou extracelularmente, variando de acordo com a composição hídrica dos tecidos. A maior concentração ocorre, em ordem decrescente, no sangue, cérebro, rins, pulmões, coração, paredes intestinais, músculos estriados e fígado, com níveis bastante baixos nos ossos e tecido adiposo. Em uma pessoa de 70 kg, o volume de distribuição é de cerca de 50 litros.

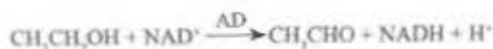
O etanol se difunde rapidamente através da barreira hematoencefálica, atingindo o sistema nervoso central. É possível estabelecer uma relação entre níveis plasmáticos e efeitos comportamentais, que é mais visível quando a alcoolemia está em ascensão, sendo menos evidente na fase de declínio.

4. BIOTRANSFORMAÇÃO E EXCREÇÃO

Entre 90 a 98% do etanol ingerido são biotransformados no fígado através da oxidação. Diferente da maioria das substâncias, a taxa de oxidação do álcool segue uma cinética de ordem-zero, ou seja, é relativamente constante ao longo do tempo e independe das suas concentrações plasmáticas.

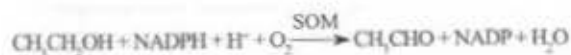
A quantidade de etanol oxidada em um certo intervalo de tempo é proporcional ao peso corpóreo do indivíduo e, provavelmente, ao peso do fígado. Um adulto metaboliza, em média, cerca de 120 mg/kg por hora, ou seja, 7 a 10 gramas de álcool em uma hora ou 30 ml de *whisky* com teor alcoólico de 40% em 3 horas.

A principal via de biotransformação do álcool envolve a enzima álcool desidrogenase (AD), uma enzima que contém zinco e que catalisa a conversão do etanol para acetaldeído (CH_3CHO), conforme a reação abaixo:



Nessa reação, o hidrogênio é transferido do álcool para o cofator dinucleotídeo adenina nicotinamida (NAD), formando NADH. Existem polimorfismos da álcool desidrogenase e da aldeído desidrogenase (AID), que é a enzima responsável pela oxidação do aldeído. As variantes dessas enzimas possuem diferentes propriedades catalíticas e são encontradas com frequências diferentes nos vários grupos raciais, podendo ser responsável, em parte, pelas variações nas taxas de biotransformação observadas em indivíduos diferentes. A deficiência de uma variante de AID está associada ao acúmulo progressivo de acetaldeído e, conseqüentemente, aos sintomas adversos após a ingestão de álcool. Acredita-se que o aumento da eliminação de álcool em alcoolistas deva ser conseqüente do aumento da atividade da AID.

O álcool também pode ser biotransformado através do sistema de oxidação microsômico (SOM) que utiliza o NADPH ao invés do NAD como cofator:



Em baixas concentrações de etanol, a AD parece ser o principal sistema oxidante, enquanto o SOM desempenharia papel importante em concentrações mais altas, especialmente em indivíduos que fazem

uso regular de álcool. O consumo crônico de álcool também promove um aumento significativo da atividade do SOM, devido à indução enzimática. Outros fármacos também provocam a indução enzimática deste sistema como, por exemplo, os barbitúricos.

Uma terceira via de biotransformação do etanol é a catalase, que participa com no máximo 10% da biotransformação. No interior dos peroxissomas, o etanol é oxidado com formação de aldeído, sendo necessário o consumo de peróxido de hidrogênio que é transformado em água. A produção de peróxido de hidrogênio pelo hepatócito é muito lenta, o que limita a atividade da catalase.

O aldeído resultante das três vias de biotransformação do etanol é oxidado a acetato por uma reação catalisada pela aldeído desidrogenase (AID), que é encontrada na matriz e membrana externa, microsomas e citosol do hepatócito. Sua atividade é maior no citosol do que nos microsomas. O acetato resultante desta reação é posteriormente convertido em acetilcoenzima A, com desdobramento de trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina (AMP). Este último pode ser utilizado na produção de novo ATP ou ser degradado em purinas e ácido úrico. A acetilcoenzima A participa no ciclo de Krebs, entrando no ciclo dos ácidos tricarboxílicos, sendo convertida em dióxido de carbono (CO_2) e água.

Normalmente, 2% do etanol ingerido não são oxidados. Quando grande quantidade é consumida ou, em outras circunstâncias especiais, a taxa de etanol não oxidado pode atingir 10%. A maior parte do etanol não oxidado é excretada pelos rins e pulmões, sendo uma pequena fração encontrada em secreções como suor e saliva.

5. MECANISMO DE AÇÃO DO ETANOL NO SNC

Um dos principais locais de ação do etanol é a membrana celular. Por muito tempo achou-se que o álcool, assim como os barbitúricos e anestésicos voláteis, exercia sua ação depressora do sistema nervoso central, dissolvendo o componente lipídico, reduzindo assim a viscosidade da membrana celular. Esse efeito fluidificante foi relacionado às alterações de funções específicas da membrana, incluindo receptores de neurotransmissores, várias enzimas, a cadeia de transporte mitocondrial e os canais iônicos como, por exemplo, os de cálcio. Vários autores mostraram a correlação existente entre o nível de intoxicação e a extensão da desordem da membrana celular resultante da ação do etanol.

Técnicas mais refinadas de pesquisa mostraram que a interação do etanol e outras substâncias relacionadas não era uniforme na camada dupla lipídica. Os diferentes efeitos que ocorrem em regiões ou do-

minios refletem a distribuição não homogênea de fosfolípidos e colesterol na membrana, somados ao fato de que componentes hidrofóbicos de algumas proteínas de membrana podem ser locais adicionais de ação destes anestésicos e do etanol. Ainda que os efeitos anestésicos ou de altas concentrações possam ser conseqüentes de uma maior fluidificação da membrana e relacionados ao número de moléculas dissolvidas, a ação de doses subanestésicas depende da estrutura tridimensional das moléculas envolvidas.

O álcool aumenta a inibição sináptica mediada pelo GABA e pelo fluxo de cloreto, sendo esta ação também estudada como mecanismo de ação. Esse efeito do álcool e outras ações sedativas e motoras são inibidas pela bicuculina, um antagonista específico dos receptores GABAérgicos. O etanol inibe alostericamente a ligação de certos agentes convulsivantes. Doses elevadas de álcool aumentam a permeabilidade ao cloro na ausência de GABA. Essas ações são semelhantes às de barbitúricos, anestésicos e outros álcoois alifáticos e não estão relacionadas à fluidificação da membrana celular. Os efeitos são semelhantes aos de fármacos que alteram o sistema GABAérgico, como os benzodiazepínicos, que mimetizam ou intensificam muitos dos efeitos agudos causados pelo álcool.

O álcool atua em diversos sistemas de neurotransmissores e neurorreceptores:

Sistema adrenérgico. O uso crônico de álcool aumenta a síntese e liberação de noradrenalina. Isso resulta em uma diminuição da sensibilidade pós-sináptica, evidenciada pela diminuição da resposta do AMP cíclico à noradrenalina. Nos quadros de abstinência em seres humanos, o aumento da concentração de noradrenalina e de MHPG (metabólito) é verificado no líquido, retornando a níveis normais em alguns dias.

Ácido Gama-Aminobutírico - GABA. Elevação, diminuição e ausência de alterações no sistema GABA já foram relatadas após ingestão aguda de álcool. No uso crônico, os achados são mais consistentes e indicam uma redução do GABA no cérebro. Níveis plasmáticos diminuídos de GABA são encontrados em alcoolistas, quando comparados com a população geral. O sistema GABA está envolvido em alguns dos sintomas da intoxicação pelo álcool.

Sistema opióide. Várias investigações têm associado o álcool e os opióides. Semelhanças foram observadas com relação aos efeitos agudos, tolerância e antagonismo pela naltrexona (hoje utilizado no tratamento do alcoolismo). Estudos do efeito do álcool em receptores opióides apresentam resultados contraditórios. Em geral, o uso agudo de álcool diminui a ligação das encefalinas aos receptores, en-

quanto aumenta os níveis de beta-endorfinas. No uso crônico, os níveis de beta-endorfinas tendem a diminuir. O sistema opioide endógeno modularia a liberação de dopamina no núcleo acumbens, o que estaria relacionado a necessidade de repetir o uso.

Serotonina. Alterações no sistema serotoninérgico afetam o consumo de álcool em animais e em seres humanos. Elevação dos níveis de serotonina pelo uso de inibidores seletivos da recaptura da serotonina diminuiu a preferência e o consumo de álcool nos animais, possivelmente por sua ação no sistema dopaminérgico na região mesolímbica. O ondansetron, um antagonista 5HT₃, apresenta alguma eficácia no tratamento da dependência do álcool, principalmente nos casos de início precoce.

Dopamina. Os estudos relacionando o uso de álcool e o sistema dopaminérgico são conflitantes. Há evidências de que os sistemas opioide e serotoninérgico influam no consumo de álcool através da modulação sobre a liberação de dopamina no núcleo acumbens, área relacionada com o prazer e a necessidade de repetir o uso de diversas substâncias e comportamentos, como sexo, alimentação e uso de drogas. O aumento da dopamina extracelular estaria relacionado com o desejo de repetir o uso.

Acetilcolina. O álcool agudamente diminui a atividade colinérgica, enquanto que em uso crônico, produz tolerância. Alcoolistas idosos tendem a apresentar menor número de receptores muscarínicos no hipocampo do que controles.

Glutamato. Em ratos, o uso agudo de álcool reduz os níveis de glutamato no córtex e no cerebelo, enquanto no uso crônico, os níveis encontram-se elevados no córtex, hipocampo e substância nigra. Como o glutamato é um neurotransmissor excitatório, alguns autores sugerem que as alterações neste sistema são uma adaptação aos efeitos depressores do etanol.

Cálcio. O cálcio tem uma importante participação na função de neurotransmissão e pode ter um papel no efeito hipnótico do álcool.

6. TOXICIDADE AGUDA

O sistema nervoso central (SNC) é o órgão mais rapidamente afetado pelo álcool quando comparado a qualquer outro órgão ou sistema. O álcool causa sedação, diminuição da ansiedade, fala pastosa, ataxia, prejuízo da capacidade de julgamento e desinibição do comportamento. Muitas pessoas pensam que o ál-

cool é um estimulante, entretanto, como outros anestésicos gerais, o álcool é um depressor do SNC. A aparente estimulação, que ocorre com doses baixas, é resultado da depressão no cérebro, de mecanismos inibitórios de controle, fazendo com que outras áreas do SNC tenham suas atividades desinibidas.

As alterações no comportamento, funções cognitivas e motoras dependem de vários fatores, como a dose ingerida, velocidade de absorção, peso e sensibilidade do indivíduo, assim como o desenvolvimento da tolerância. Em média, a ingestão de uma dose de *whisky* (44 g de etanol) com o estômago vazio produz concentrações máximas sanguíneas de 0,6 a 0,9 g/l. Caso a mesma dose seja ingerida junto ou após a ingestão de alimentos, a concentração máxima sanguínea passa a ser de 0,3 a 0,5 g/l. O tipo de bebida também influi nos níveis plasmáticos atingidos. Se a mesma quantidade de etanol (44 g) for ingerida em forma de cerveja de teor alcoólico normal (cerca de 1,2 litros), a concentração plasmática máxima atingida com o estômago vazio varia entre 0,4 a 0,5 g/l, sendo de 0,2 a 0,3 g/l se ingerida com estômago cheio.

Há uma relação entre os níveis plasmáticos de etanol e os efeitos clínicos observados. Na concentração de 0,5 g/l de álcool no sangue, a capacidade de julgamento e crítica diminui. Com concentração de 1,0 g/l, a coordenação motora de movimentos voluntários torna-se visivelmente prejudicada e são frequentes as quedas, algumas vezes com hematomas ou cortes (um indicador de episódios crônicos de intoxicação pode ser a presença de hematomas na face, principalmente na área dos olhos). Nos EUA, para fins legais, define-se a intoxicação quando o nível sérico de álcool encontra-se na faixa de 1,0 g/l a 1,5 g/l. Em 2,0 g/l, o controle motor do SNC é atingido, além do controle emocional ficar prejudicado. Algumas pessoas tornam-se loquazes e expansivas, enquanto outras retraem-se, ficam mal-humoradas, irritáveis ou introspectivas, podendo um mesmo indivíduo apresentar episódios de choro e riso intermitentes. O álcool pode causar perda do autocontrole, liberando impulsos agressivos, o que em alguns casos, pode trazer risco para integridade física do paciente e pessoas próximas. Com 3,0 g/l, o indivíduo geralmente está confuso e com 4,0 g/l pode encontrar-se em coma, ocorrendo a morte por depressão respiratória em níveis próximos a 5,0 g/l. Clinicamente, a intoxicação é caracterizada por comportamento mal-adaptativo após ingestão recente de álcool, cujos sinais mais marcantes são ataxia, nistagmo, fala pastosa ou indistinta, rubor facial, irritabilidade e atenção prejudicada. Os efeitos psicológicos e comportamentais dos vários níveis sanguíneos de álcool são mostrados na Tabela 1. Segundo a décima edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), a intoxicação aguda é um fenômeno transitório, cuja intensidade diminui com o tempo e os efeitos desaparecem na ausência de uso posterior de álcool; a recuperação é completa, exceto quando surgirem lesões teciduais ou complicações.

Tabela 1. Efeitos do consumo de álcool em um indivíduo que não desenvolveu tolerância.

Concentração de álcool no sangue (g/l)	Efeitos
0,2	Atingido aproximadamente depois de um drinque; usuários leves ou moderados sentem alguns efeitos: sensação de calor e relaxamento.
0,4	Maioria das pessoas sentem-se relaxadas, alegres e falantes; a pele pode se tornar ruborizada.
0,5	Primeiras alterações significativas começam a ocorrer; despreocupação, vertigem, desinibição e menor controle dos pensamentos podem ser sentidos; o autocontrole e a capacidade de julgamento estão diminuídos; a coordenação pode estar levemente comprometida.
0,6	Julgamento e crítica encontram-se prejudicados; a avaliação das capacidades individuais e o processo de tomada de decisões racionais são afetados (ex.: ser capaz de dirigir).
0,8	Comprometimento evidente da coordenação motora e diminuição da velocidade dos reflexos; capacidade para dirigir torna-se suspeita; sensação de dormência das bochechas e lábios; mãos, braços e pernas começam a formigar até ficarem dormentes (este nível é considerado legalmente como incapacitante no Canadá e em alguns estados dos EUA).
1,0	Discurso vago, indistinto, com dificuldade na articulação das palavras; "lentificação" dos reflexos e deterioração do controle dos movimentos voluntários tornam-se evidentes (este nível é considerado como embriaguez na maioria dos estados dos EUA).
1,5	Prejuízo definitivo do equilíbrio e do movimento.
2,0	Centros de controle motor e emocional são consideravelmente afetados; fala pastosa, cambaleante, perda do equilíbrio (quedas são frequentes) e visão dupla podem ocorrer.
3,0	Dificuldade de entendimento do que é visto ou ouvido; indivíduos ficam confusos ou em estupor e pode ocorrer perda da consciência.
4,0	Geralmente o indivíduo está inconsciente; a pele torna-se fria e úmida.
4,5	Frequência respiratória diminui, podendo ocorrer apnéia.
5,0	Morte por depressão do centro respiratório.

Tabela baseada em H. Tomas Milhorn Jr. – CNS Depressants: Alcohol. In: *Chemical Dependence – Diagnosis Treatment and Prevention*, Springer-Verlag, New York, 1990, p. 128.

As reações individuais a um mesmo nível sanguíneo de álcool variam consideravelmente. A tolerância causada pelo uso persistente e excessivo aumenta os níveis nos quais as reações ocorrem. Os sinais clínicos de intoxicação relacionam-se mais com os níveis plasmáticos de álcool quando estes estão aumentando do que quando estão na fase de diminuição. Alguns autores descrevem uma tolerância a curto prazo: a mesma pessoa pode parecer menos intoxicada depois de beber por muitas horas do que no início da ingestão. Porém, essa descrição é bastante criticada por outros autores que questionam a existência do quadro.

Algumas pessoas apresentam sinais de intoxicação após a ingestão de uma quantidade de álcool menor do que a necessária para causar intoxicação na maioria das pessoas. Nestes casos, segundo a CID-10, o diagnóstico mais apropriado seria o de Intoxicação Patológica. Geralmente, o quadro clínico caracteriza-

se pelo início abrupto de agressão e, frequentemente, comportamento violento, que não é típico do indivíduo quando sóbrio; isto deve, obrigatoriamente, seguir-se à ingestão de pequena quantidade de álcool. Essa condição deve ser diferenciada de outras patologias que causam alterações abruptas de comportamento, como epilepsia do lobo temporal e alterações interictais.

Dependendo da dose ingerida e do indivíduo, o álcool pode produzir amnésia (*blackouts*). A memória remota e imediata permanecem preservadas, porém há um déficit específico da memória de curta duração, ou seja, o indivíduo não se recorda do que ocorreu há 5 ou 10 minutos. Outras habilidades intelectuais podem ser mantidas e o indivíduo pode ser capaz de realizar tarefas complicadas, parecendo normal para um observador casual. Atualmente, evidências sugerem que os *blackouts* alcoólicos representam um prejuízo na consolidação de novas informações.

Os sinais e sintomas da intoxicação pelo álcool são bastante conhecidos, porém podem ser confundidos com sintomas de outras patologias, levando a um diagnóstico errôneo de intoxicação. Por exemplo, o coma diabético, intoxicação por outras drogas e acidentes cardiovasculares podem ser diagnosticados erroneamente como intoxicação pelo álcool. O odor característico da respiração, que não é provocado pelo vapor do etanol, mas sim por outras substâncias presentes nas bebidas alcoólicas ou até mesmo por outras causas (como cetoacidose diabética), não é um sinal muito confiável, podendo levar a falsos diagnósticos. A determinação da presença e da quantidade de etanol em fluidos corpóreos é importante geralmente do ponto de vista médico legal. A concentração de etanol pode ser obtida diretamente pela dosagem no sangue ou, mais freqüentemente, pode ser estimada pela concentração existente no ar expirado, técnica utilizada pelos bafômetros no Brasil. No ar expirado, a concentração de etanol equivale a 0,05% da presente no sangue. A dosagem de álcool na urina é raramente empregada, onde a concentração de etanol equivale a 130% da sanguínea.

O uso do álcool está associado à violência. Estudo multicêntrico sobre alcoolemia em vítimas de acidente de trânsito, realizado em serviços de emergência e institutos médico-legais de Brasília, Curitiba, Recife e Salvador, detectou presença de álcool no sangue em 61,4% das vítimas não fatais e em 52,9% das vítimas fatais. Em Curitiba foram estudados processos de homicídio e os resultados apontaram para 58,9% dos homicidas e 53,6% das vítimas sob efeito do álcool à época do delito.

Como foi visto, a intoxicação pelo álcool nem sempre está associada a perda da consciência, não requerendo tratamento específico. Geralmente é suficiente esperar que o organismo do paciente metabolize o álcool ingerido. Entretanto, alguns pacientes podem estar agitados e violentos, colocando em risco a sua própria integridade física e de outras pessoas próximas. Nestes casos, o emprego de neurolépticos sedativos pode ser benéfico, mas com o máximo de cautela, tendo em vista que o indivíduo embriagado já ingeriu grande quantidade de um agente depressor do SNC. É aconselhável evitar o uso de benzodiazepínicos nestes pacientes, uma vez que estes medicamentos potencializam os efeitos depressores do álcool.

Os pacientes confusos ou comatosos devem receber o mesmo tratamento empregado nas situações de depressão aguda do SNC causada por anestésicos ou hipnóticos. Para tentar evitar a absorção do álcool

que pode estar ainda presente no estômago, a lavagem gástrica pode ser realizada, com os cuidados necessários para evitar a aspiração pulmonar do vômito, uma vez que os reflexos estão diminuídos. Podem ocorrer alterações metabólicas, como a cetoacidose alcoólica, assim como desidratação, hipoglicemia e alterações eletrolíticas.

Pode-se utilizar a glicose pela via intravenosa, porém somente após a administração da tiamina 100 mg por via intramuscular e depois por via oral uma a duas vezes ao dia, uma vez que esta é consumida na metabolização da glicose e, se a reserva de tiamina do paciente estiver baixa, o que pode ocorrer em alcoolistas graves, a depleção de tiamina pode levar ao quadro de encefalopatia de Wernicke e/ou síndrome de Korsakoff. A correção de outras deficiências, tais como de zinco, folato, magnésio, cálcio e fosfato, que podem estar presentes em alcoolistas desnutridos, também deve ser realizada.

Os sinais vitais (frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial) devem ser monitorizados nos casos em que há grande ingestão de etanol, pois há o risco de depressão do centro respiratório. Deve-se ter disponível a aparelhagem necessária para ventilação mecânica nos casos de arritmias cardíacas e pneumonia aspirativa. Uma vez que o álcool é solúvel em água, ele deve ser removido por hemodiálise nos casos de intoxicação grave.

Outras complicações devem receber abordagem específica, como o aumento de pressão intracraniana consequente de edema cerebral, que deve ser tratada com medidas convencionais, tais como a administração intravenosa de soluções hipertônicas.

7. TOXICIDADE CRÔNICA

Praticamente nenhum sistema do organismo é poupado dos efeitos deletérios do álcool. Em indivíduos saudáveis que consomem álcool com moderação, a maioria das alterações patológicas que ocorrem no organismo é reversível. Todavia, quando ingerido em maiores quantidades ou em indivíduos com patologias prévias, as lesões nos diversos órgãos tornam-se mais graves e irreversíveis, podendo servir de alerta para o clínico de que aquele paciente faz uso abusivo ou é dependente do álcool.

As alterações orgânicas mais comumente encontradas em indivíduos que fazem uso crônico de álcool em altas doses (alcoolistas) são:

7.1. Sistema hematológico

Ocorre elevação do volume corpuscular médio (VCM), devido à deficiência do ácido fólico, le-

vando em muitos casos à anemia megaloblástica, plaquetopenia e leucopenia.

7.2. Sistema gastrointestinal

O álcool está associado à maior incidência de câncer em todos os níveis do trato digestivo, principalmente de esôfago e estômago. Os consumidores frequentes de álcool estão propensos a desenvolver gastrite e úlceras de estômago e duodeno devido a ação irritativa do álcool sobre a mucosa, pancreatite aguda e crônica, podendo desenvolver quadros de má absorção e diabetes. No fígado, as consequências mais comuns são: esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose, sendo que esta última tem caráter irreversível. Mesmo em doses pequenas, o álcool interfere na neoglicogênese hepática e na produção de gorduras. A maioria dos problemas hepáticos parece ser secundária ao uso do álcool pelo fígado como "combustível de escolha". As alterações hepáticas, em geral, progridem da esteatose para a hepatite e posteriormente para a cirrose, que se inicia pela deposição de fibras ao redor das veias centrais (esclerose hialina central). O consumo crônico do álcool associado à cirrose e às hepatites B e C são as causas mais importantes do câncer hepatocelular. A insuficiência hepática pode provocar um quadro de encefalopatia grave e potencialmente letal, além de outros efeitos sistêmicos de falência hepática.

7.3. Sistema neurológico

O uso crônico do álcool provoca, em aproximadamente 5 a 15% dos alcoolistas, um quadro de neuropatia periférica, resultante da deterioração dos nervos periféricos dos membros superiores e inferiores (neuropatia em "bota e luva"). O álcool está associado às alterações cognitivas (memória, concentração, atenção etc.), algumas temporárias e outras permanentes. Essas alterações são provocadas pela ação direta do álcool sobre o sistema nervoso central, bem como pela deficiência de vitaminas como a tiamina (B₁). Nesse quadro, denominado de síndrome de Wernicke-Korsakoff, a administração de glicose, sem o uso prévio da tiamina, muito comum em pronto-socorros, está relacionada com o desencadeamento desta síndrome. Em sua fase aguda, o quadro é caracterizado por confusão mental, ataxia e nistagmo ou alterações oculares. Esse quadro pode evoluir para uma alteração crônica da memória, em muitos casos irreversível e incapacitante. Com o uso crônico do álcool, pode surgir um quadro demencial com prejuízos principalmente da memória, concen-

tração e atenção. O indivíduo torna-se apático e com pensamento empobrecido. Estudo recente encontrou o alcoolismo como causa comum de demência não degenerativa e não vascular. Outra alteração potencialmente irreversível é a degeneração cerebelar, levando a um quadro de incoordenação motora. As alterações neurológicas são causadas por múltiplos fatores entre os quais destacam-se os traumas frequentes, deficiência de vitaminas, desnutrição e efeito direto do álcool.

7.4. Sistema cardiovascular

O álcool, em altas doses, provoca inflamação no músculo cardíaco (miocardiopatia), hipertensão e elevação do colesterol sérico. O uso abusivo de álcool está associado a maior frequência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. O uso pesado do álcool está associado com disfunção endotelial e anormalidades hemodinâmicas, vasculares e metabólicas que indicam um risco cardiovascular desfavorável. É importante destacar que alguns estudos relacionam o uso de álcool em baixas doses à elevação do HDL (lipoproteína de alta densidade), protetor contra a formação das placas de atheroma e, conseqüentemente, reduzindo a probabilidade de doença cardiovascular.

7.5. Sistema endócrino-reprodutivo

O uso crônico de álcool pode provocar diminuição da libido, impotência, esterilidade e hipogonadismo. O consumo crônico do álcool tem efeito negativo em hormônios masculinos reprodutivos e na qualidade do sêmen.

7.6. Síndrome fetal

Em 1983, um relatório especial enviado ao Congresso Americano sobre o álcool e a saúde estimou que a prevalência de malformações fetais e distúrbios do desenvolvimento relacionados ao consumo de álcool era de 1 a 3 por 1.000 nascimentos nos Estados Unidos.

Em 1973, o termo síndrome fetal pelo álcool foi elaborado para designar um padrão específico de dismorfismos e retardo de crescimento em crianças de mães alcoolistas. Desde o início, vários autores contestaram esta síndrome, alegando que estas mães alcoolistas tendem a usar outras drogas, a serem desnutridas e não fazer acompanhamento pré-natal, fatores que poderiam influenciar no aparecimento das

anomalias. Também permanecem incertos a dose, a frequência e o período de utilização do álcool necessários para provocar essa síndrome.

A síndrome fetal é caracterizada pela combinação de vários componentes, incluindo múltiplos abortos espontâneos, recém-nascidos de baixo peso para a idade gestacional, malformações faciais, entre as quais ausência de filtro (sulco entre o nariz e lábio superior), fissuras palpebrais diminuídas e lábio leporino, defeitos do septo ventricular, malformações de pés e mãos, e retardo mental de gravidade variável. Dois fatores corroboram a participação do álcool na gênese das alterações: a) a capacidade do álcool de provocar lesão em praticamente todos os sistemas do organismo; b) a passagem livre do álcool pela barreira placentária.

As alterações orgânicas relacionadas à dependência do álcool estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Alterações orgânicas ligadas à dependência do álcool.

Neurológicas	Wernicke-Korsakoff, demência alcoólica, degeneração cerebelar, encefalopatia hepática, neuropatia periférica, mielinólise pontina central.
Metabólica/renal	cetoacidose alcoólica, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, síndrome hepato-renal.
Gastrointestinal	esteatose hepática, hepatite alcoólica, cirrose, úlceras gástrica e/ou intestinal, pancreatite.
Dermatológica	rubor facial, hiperemia conjuntival, edema de pálpebras, dermatite seborréica, eritema palmar, aranhas vasculares.
Cardiovascular	miocardiopatia, hipertensão.
Nutricional	beribéri, deficiência de riboflavina, deficiência de piridoxina, pelagra.
Câncer	cavidade oral, esôfago, fígado, possivelmente pâncreas, cólon, reto, próstata, estômago e tireóide.
Músculo-esquelético	miopatia, necrose asséptica do quadril, gota.
Hematológico/imunológico	VCM elevado, Leucopenia, distúrbios da coagulação, tendência a infecções.
Endócrino/reprodutivo	diminuição do nível de HAD, pseudo-Cushing, hipoglicemia, feminilização em homens, diminuição da libido, impotência.

8. TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

Os diagnósticos em psiquiatria, entre os quais o abuso e a dependência de substâncias psicoativas, foram sempre muito influenciados pela subjetividade do entrevistador. Esse fato acabava gerando uma baixa confiabilidade dos diagnósticos, tanto na prática clínica como em pesquisas. Visando atenuar este problema, diversos autores elaboraram critérios diagnósticos das patologias psiquiátricas.

Os critérios para a dependência de substâncias psicoativas são apresentados na Tabela 3 e os critérios de abuso de substâncias na Tabela 4.

Tabela 3. Critérios para o diagnóstico de dependência de álcool, segundo o DSM-IV.

Ocorrendo a presença de 3 ou mais critérios, em um período de 12 meses:

1. Tolerância caracterizada por uma das seguintes situações:
 - a) Necessidade de aumentar a quantidade da substância usada para obter o mesmo efeito.
 - b) Diminuição do efeito com o uso contínuo da mesma quantidade da substância.
2. Abstinência:
 - a) Síndrome de abstinência.
 - b) Substância é utilizada para aliviar ou evitar sintomas de abstinência.
3. A substância é usada freqüentemente em quantidades maiores ou por períodos maiores do que o indivíduo deseja.
4. Desejo persistente ou tentativas malsucedidas para diminuir ou controlar o uso.
5. O indivíduo despende grande parte do tempo em atividades para obter a substância, usá-la ou recuperar-se de seus efeitos.
6. Atividades sociais, profissionais ou recreativas anteriormente importantes são abandonadas ou reduzidas devido ao uso de drogas.
7. O uso da substância é mantido apesar de problemas físicos e psicológicos recorrentes, sabidamente causados ou exacerbados pela droga.

Especificar:

Com dependência fisiológica: evidência de tolerância ou abstinência (item 1 ou 2).

Sem dependência fisiológica: sem evidência de tolerância ou abstinência (ausência do item 1 e 2).

Tabela baseada em American Psychiatric Association - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Washington, DC, 1994.

Tabela 4. Critérios para o diagnóstico de uso abusivo de álcool, segundo o DSM-IV.

- A. Preenchimento de pelo menos 1 dos critérios, ocorrendo em um período de 12 meses.
1. Uso recorrente da substância resultando em problemas no trabalho, escola ou no lar (Ex: ausências ou baixa performance no trabalho); ausências, suspensões, indisciplina, ou expulsão da escola; negligência dos deveres do lar como cuidar das crianças.
 2. Uso recorrente de substâncias em situações em que há risco físico (dirigir carro, operar máquinas).
 3. Problemas legais pelo uso de drogas.
 4. Uso persistente apesar de problemas interpessoais ou sociais causados ou exacerbados pelo uso de drogas (brigas com cônjuge, lutas físicas).
- A. Nunca ter preenchido os critérios para o diagnóstico de dependência.

Tabela baseada em American Psychiatric Association – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Washington, DC, 1994.

Como pode ser observado, de acordo com o DSM-IV, os critérios de dependência e abuso são utilizados para todas as substâncias psicoativas e não somente para o álcool. Ou seja, esses critérios são válidos para o diagnóstico de dependência de cocaína, *Cannabis*, álcool e outras drogas.

Ainda de acordo com esses critérios, a dependência física não é necessária para se estabelecer um diagnóstico de dependência. Os diversos critérios têm o mesmo valor na elaboração do diagnóstico, conseqüentemente, o indivíduo pode ser dependente do álcool sem apresentar sintomas de tolerância ou abstinência, que caracterizam a dependência física. Outros indicadores, como tentativas de controlar o uso, prejuízos sociais, profissionais e familiares podem ser suficientes para se fazer o diagnóstico de dependência.

A ingestão crônica de álcool leva à tolerância e pode levar à abstinência, decorrentes da adaptação do organismo aos efeitos do álcool.

Conforme descrito no item "Mecanismo de Ação", o álcool fluidifica as membranas, dissolvendo o componente lipídico e diminuindo a viscosidade. Com o tempo, a membrana celular torna-se mais rígida e menos sensível ao efeito fluidificante do álcool. Essas alterações seriam consistentes com o desenvolvimento de tolerância (devido à menor sensibilidade da membrana, precisar-se-ia de maior quantidade de álcool) e, na ausência do álcool, o desarranjo da membrana pode contribuir para o aparecimento dos sintomas de abstinência. De fato, membranas de células sinápticas de animais tolerantes ao álcool mostram resistência aos efeitos do etanol.

Todavia, esse mecanismo é incapaz de explicar toda a complexidade dos fenômenos de tolerância e dependência física.

Estudos em animais mostram que os sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos são essenciais no desenvolvimento da tolerância. Vários dados sugerem que estes mecanismos também estejam envolvidos em humanos. Genes que determinam menor atividade da MAO e conseqüentemente o acúmulo de noradrenalina e serotonina, são mais freqüentes em alcoolistas do que controles.

Apesar de intensamente estudados, há pouca evidência de que os sistemas GABA-benzodiazepínicos tenham importância crucial no desenvolvimento da dependência física. As maiores evidências recaem sobre o aumento de receptores muscarínicos e alterações de funcionamento de sistemas noradrenérgicos no cérebro após ingestão crônica de álcool.

A aceleração do *turn-over* da noradrenalina no sistema nervoso central tem sido insistentemente encontrada durante a ingestão crônica de álcool em humanos e animais e parece participar no aparecimento dos sintomas de abstinência.

8.1. Síndrome de abstinência

A interrupção abrupta da ingestão crônica do álcool pode resultar em síndrome de abstinência, que se inicia algumas horas após a última ingestão e dura de 5 a 7 dias.

De início, o paciente sente-se ansioso, trêmulo, com dificuldades para dormir e desconforto gastrointestinal. O quadro pode agravar-se com o aparecimento de irritabilidade e agitação, sudorese, febre, taquicardia, aumento da pressão arterial, náusea e vômitos. Em sua evolução, o paciente pode tornar-se confuso, desorientado, delirante e com alucinações, caracterizando o quadro de *delirium tremens*. Convulsões, infecções (com temperatura corporal superior a 40 graus), desnutrição, distúrbios hidroeletrólitos são fatores relacionados ao aumento do risco de desenvolver o quadro de *delirium tremens* (Tabela 5). Cabe lembrar que o próprio *delirium tremens* pode causar aumento da temperatura e distúrbios hidroeletrólitos que podem agravar a evolução do quadro.

As convulsões são relativamente comuns em quadros graves sem tratamento e tendem a ocorrer nas primeiras 7 a 48 horas de abstinência. Convulsões que ocorrem após 48 horas de abstinência são provavelmente causadas por outras drogas, trauma craniano ou distúrbios metabólicos.

Tabela 5. Sintomas da síndrome de abstinência do álcool.

Tempo de abstinência (horas)	Sintomas	Duração e evolução
6-24	ansiedade; irritabilidade; agitação; anorexia; tremores; hipertensão; sudorese; taquicardia; hiperreflexia; febre; distúrbios do sono; náusea e vômitos; desorientação leve; ilusões; alucinações.	48-72 horas de duração. Pode progredir para sintomas mais graves (5% evoluem para <i>delirium tremens</i>).
7-48	convulsões tônico-clônicas generalizadas; distração; sugestibilidade.	pico em 36 horas. 30% desenvolvem <i>delirium tremens</i> .
73-96	<i>delirium tremens</i> : confusão; desorientação; delírios; alucinações; agitação; tremores; febre; sudorese; taquicardia; midríase.	24-72 horas de duração. 1% de mortalidade.

Tabela baseada em DA Ciraulo & JA Renner - Alcoholism. In: Ciraulo, DA & Shader, RI (eds): *Clinical Manual of Chemical Dependence*, American Psychiatric Press Inc., Washington, 1991, p. 37-38.

8.2. Genética e dependência do álcool

Estudos com gêmeos e de adoção demonstraram que a genética exerce papel importante no desenvolvimento da dependência do álcool, contribuindo com 50-60% da variância na população. Padrões de consumo de álcool como quantidade, frequências de consumo e de intoxicação, além do metabolismo do álcool parecem também estar sob influência genética.

Apesar das fortes evidências das contribuições genéticas na susceptibilidade à dependência do álcool, a identificação de genes específicos é difícil. Diversos genes estão relacionados e contribuem para o desenvolvimento da dependência em um indivíduo. Hoje, sabe-se que os genes não determinam a presença de dependência, mas influenciam a predisposição ou risco para esse transtorno. Quando este se desenvolve, a carga genética modula a gravidade da doença. O ambiente também influi substancialmente no padrão de consumo e interage com a genética no desenvolvimento da dependência. Estudos em gêmeos sugerem que influências ambientais podem proteger ou exacerbar a vulnerabilidade genética ao desenvolvimento da dependência do álcool. Portanto, a especificidade da influência genética varia muito. Esta influência pode ser desde genes que codificam uma susceptibilidade neuroquímica maior do cérebro, genes que atuam na atividade de uma enzima específica envolvida na biotransformação do etanol até fatores mais genéricos como influência hereditária sobre as características de personalidade, o que por sua vez, influencia a forma de consumo de etanol e a probabilidade de ocorrerem alterações comportamentais prejudiciais após o uso (p.ex., quadros de agressividade).

Há uma substancial heterogeneidade dos fenótipos na dependência do álcool com pacientes diferindo em alguns parâmetros, tais como idade de início de problemas com o álcool, história de consumo e comorbidades.

Existem evidências de maior influência genética em determinados subgrupos de alcoolismo como, por exemplo, os que apresentam idade precoce de início de uso, impulsividade e traços anti-sociais de personalidade.

Os estudos mais recentes procuram identificar genes relacionados à dependência do álcool por meio de algumas estratégias dentre elas o estudo de fenótipos e endofenótipos.

Existem polimorfismos que contribuem para a vulnerabilidade à dependência do álcool. Evidências relacionam ADH1B e ALDH2 à proteção, pois a presença destas variantes produz aumento do acetaldeído, causando reação aversiva e menor associação com a dependência do álcool. Recentemente estudos demonstram o papel da ADH4 na etiologia do alcoolismo com algumas variantes associadas a um maior risco. Estudos procuram encontrar variações em alguns receptores tais como de dopamina, GABA, serotonina e opióide que estariam relacionadas à dependência do álcool, mas os resultados ainda são preliminares.

8.3. Farmacologia do tratamento da dependência

O uso de fármacos para tratamento do alcoolismo vem sendo estudado como tentativa de aumentar a eficácia terapêutica.

As drogas mais comuns são:

Dissulfiram. Esse medicamento inibe a ação da enzima aldeído desidrogenase que metaboliza o acetaldeído, promovendo o acúmulo dessa substância, levando ao aparecimento de efeitos tóxicos: mal-estar, náuseas, vômitos, alterações hemodinâmicas, "flushing". O paciente deve estar ciente do uso da medicação, se possível supervisionado por um familiar. Essa medicação reforça o controle sobre o desejo de consumir álcool, já que o paciente sabe que irá ter os efeitos tóxicos se consumir a bebida. A dose diária é de 250 mg e deve-se atentar para a potencial hepatotoxicidade do medicamento. Existem evidências de melhor eficácia terapêutica quando administrado sob supervisão e isso reforça a idéia de que a aderência ao tratamento é uma questão importante no uso do dissulfiram.

Naltrexona. É um antagonista opióide com maior seletividade para o receptor μ . Atualmente a eficácia e a segurança da medicação estão bem documentadas. Estudos de metanálise que incluem trabalhos com resultados positivos e negativos do uso da medicação demonstram a eficácia da naltrexona no tratamento da dependência do álcool, diminuindo recaídas e o número de doses em dias de consumo. Os estudos realizados ainda fazem avaliação de curta duração e precisam ser replicados em estudos de longo prazo. Há também alguns estudos que não mostraram eficácia desta medicação. Parece ser mais eficaz em pacientes em que o desejo de beber é intenso. Evidências iniciais sugerem que a naltrexona atua bloqueando os efeitos euforizantes do álcool, e estudos em laboratório demonstram que a medicação diminui o "high" (efeito prazeroso) produzido pela administração do etanol principalmente em sujeitos com história familiar positiva para consumo do álcool. A dose utilizada é de 50 mg e os efeitos colaterais mais comuns são cefaléia, náuseas, vômitos e fadiga.

Acamprosato. Droga com estrutura semelhante a de neurotransmissores aminoácidos tais como a taurina ou o ácido gama-amino-butírico (GABA), incluindo uma acetilação que permite a passagem pela barreira hemato-encefálica. Estudos revelaram que o acamprosato é um agonista que estimula a atividade do neurotransmissor inibidor GABA e antagoniza os aminoácidos excitatórios, em particular o glutamato. Esta substância diminui o desejo de beber e suprime a hiperatividade que ocorre durante a fase de abstinência. Estudo recente de uma mutação que resulta em uma expressão atenuada do transportador de glutamato da glia que, por sua vez, leva a um elevado nível de glutamato extra-celular e excessivo consumo voluntário de etanol, mostrou que nestes mutantes os níveis elevados de glutamato e o consumo excessivo de álcool foram normalizados pela administração

de acamprosato. A eficácia terapêutica do acamprosato está bem demonstrada. Estudos de metanálise revelam que as taxas de abstinência em seis meses são significativamente maiores nos pacientes tratados com acamprosato, quando comparados ao placebo. A dose utilizada é de 2 g/dia dividida em 3 tomadas diárias. Os efeitos colaterais mais comuns são: cefaléia, diarreia e lesões de pele.

9. EFEITOS TÓXICOS DECORRENTES DA INTERAÇÃO COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

O etanol pode interagir com fármacos, do ponto de vista farmacocinético, pela competição perante as enzimas responsáveis pela metabolização, e sob o ponto de vista farmacodinâmico, pode potencializar ou diminuir a ação de fármacos nos órgãos-alvo. Por exemplo, os efeitos depressores causados pelo consumo de quantidades moderadas de álcool, principalmente o comprometimento da coordenação motora e da capacidade de julgamento, são potencializados pela ingestão de sedativos-hipnóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, ansiolíticos ou narcóticos.

A interação entre o álcool e outras drogas também se dá em quatro situações diferentes: (1) uso agudo de ambos; (2) uso crônico do álcool e agudo da droga; (3) uso agudo do álcool e crônico da droga; e, (4) uso crônico de ambos. São vários os fatores que interferem nessas interações, como os tipos de substâncias ingeridas, as doses de cada uma delas, as vias de administração e a presença de patologias orgânicas e/ou psiquiátricas. Em geral, o consumo crônico de álcool induz o metabolismo hepático, aumentando o efeito de primeira passagem e diminuindo a concentração de xenobióticos na circulação. Entretanto, o álcool compete pelas enzimas do sistema oxidase de função mista, citocromo P-450, responsáveis pela biotransformação de muitas substâncias, o que acarreta um aumento da quantidade de drogas ou fármacos disponível na circulação. Por exemplo, a ingestão aguda de álcool diminui a excreção da fenitoína, aumentando sua meia-vida. Entretanto, o seu consumo continuado leva à indução enzimática que pode resultar, durante um período de abstinência de álcool, em aumento da biotransformação da fenitoína, com conseqüente diminuição de sua meia-vida.

Outros efeitos adversos, geralmente não usuais, podem ocorrer quando o consumo de álcool é associado ao de outras substâncias. Por exemplo, pacientes que fazem uso de hipoglicemiantes orais podem apresentar sintomas desagradáveis, semelhantes àqueles que ocorrem nos pacientes tratados com dissulfiram, após a ingestão de álcool. Da mesma forma, interações simi-

lares podem ocorrer com alguns antibióticos e agentes anti-inflamatórios. A combinação de álcool com hipoglicemiantes orais pode causar flutuações imprevisíveis da glicemia, aparentemente devido à associação do efeito hipoglicemiante do álcool. Além deste efeito, o consumo crônico de álcool pode diminuir a meia-vida destes fármacos. A ação hipoglicemiante da insulina também pode ser diminuída significativamente.

Como visto anteriormente, o álcool interage não apenas com os fármacos psicotrópicos, mas também com uma ampla variedade de medicamentos. A Tabela 6 apresenta, de modo resumido, algumas dessas interações.

A cinética do etanol pode ser alterada pela ingestão concomitante de leite e pelo prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico.

Tabela 6. Efeitos da interação do etanol com outras drogas.

Drogas	Efeitos da interação
Ácido ascórbico	O ácido ascórbico aumenta a depuração do etanol e os níveis séricos de triglicérides; melhora a coordenação motora e a discriminação de cores após o consumo de álcool.
Analgésicos/narcóticos	Volume de distribuição da meperidina intravenosa aumenta com o consumo excessivo de álcool (o significado clínico desta interação é desconhecido).
Antidepressivos	Aumento dos efeitos sedativos do etanol e do comprometimento psicomotor. Intoxicação aguda pelo álcool: prejudica o metabolismo dos antidepressivos. Consumo crônico de álcool: aumenta o metabolismo dos antidepressivos.
Antipirina	Consumo crônico de álcool (mais que 1 ml/kg/dia): aumento do metabolismo da antipirina.
Barbitúricos	Intoxicação aguda pelo álcool: inibe o metabolismo do pentobarbital. O fenobarbital diminui a concentração sanguínea de etanol. Consumo crônico de álcool: aumenta o metabolismo hepático do pentobarbital. Ocorre depressão cumulativa do SNC.
Benzodiazepínicos	Aumento do comprometimento psicomotor. Depressão respiratória.
Bromocriptina	O álcool aumenta os efeitos colaterais gastrointestinais da bromocriptina.
Cafeína	Não apresenta efeitos sobre os prejuízos psicomotores causados pelo etanol.
Cimetidina	Potencializa os efeitos do álcool. Aumenta as concentrações plasmáticas máximas do álcool e a área sob a curva concentração/tempo. Produz efeitos tóxicos no SNC pelo aumento da concentração sérica de cimetidina.
Clorofórmio	O etanol aumenta a hepatotoxicidade do clorofórmio.
Fenotiazinas	Potencializam os efeitos psicomotores do álcool.
Glutetimida	Aumenta a depressão do SNC. Aumento da concentração sérica de etanol e diminuição da de glutetimida.
Hidrato de cloral	Ocorre aumento de um metabólito do hidrato de cloral, o tricloroetanol e do etanol plasmáticos. Há uma depressão combinada do SNC. Ocorre vasodilatação, taquicardia, cefaléia.
Leite	Retarda o esvaziamento gástrico diminuindo a absorção de etanol.
Meprobamato	Depressão sinérgica do SNC.
Metoclopramida	Aumento dos efeitos sedativos do álcool.
Paracetamol	Intoxicação aguda pelo álcool: teoricamente protege contra a toxicidade do paracetamol, pois menos metabólito hepatotóxico é gerado. Consumo crônico excessivo de álcool: aumenta a suscetibilidade à hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol.
Paraldeído	Possibilidade de ocorrer acidose metabólica.
Quinacrina	Provável inibição da oxidação do acetaldeído.
Salicilatos	O etanol pode aumentar as chances de hemorragia gastrointestinal e aumenta o sangramento gástrico causado pelo ácido acetilsalicílico.
Tetracloretileno	Depressão combinada do SNC.
Tolazolina	Provável inibição da oxidação do acetaldeído, provocando sintomas semelhantes aos causados pelo dissulfiram após ingestão de álcool.
Tricloroetileno	Podem ocorrer fogacho, lacrimejamento, vista turva e taquipnéia nos indivíduos expostos ao tricloroetileno que fazem uso de álcool.

Tabela extraída de J.G. Barnhill, A. M. Ciraulo e D.A. Ciraulo - Importância das interações nas dependências químicas. In: Ciraulo, D.A.; Shader, R.I.; Greenblatt, D.J. & Creelman, W. (eds): *Manual de Interações Medicamentosas em Psiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.

10. BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.ed, Washington, DC, 1994.
- BALTIERI, D.A.; FOCCHI, G.R.A. Tratamentos farmacológicos das dependências de álcool, cocaína e opióides. *Jornal Brasileiro de Dependências Químicas*, v.2, supl.1, p.7-11, 2001.
- BARNHILL, J.G.; CIRAULO, A.M.; CIRAULO, D.A. Importância das interações nas dependências químicas. In: CIRAULO, D.A.; SHADER, R.I.; GREENBLATT, D.J.; CREELMAN, W. (eds). *Manual de Interações Medicamentosas em Psiquiatria*, Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.
- CHALUB, M.; TELLES, L. E. B. Álcool, drogas e crime. *Rev Bras Psiquiatr*, v.28, suppl.II, p.69-73, 2006.
- CIRAULO, D.A.; SHADER, R.I. *Clinical Manual of Chemical Dependence*, Washington, DC: American Psychiatric Press Inc., 1991.
- DI GENNARO, C.; BIGGI, A.; BARILLI, A.L. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in long-term withdrawing alcoholics. *J Hypertens*, v.25, n.2, p.367-373, 2007.
- DICK, D.M.; FOROUD, T. Candidates Genes for Alcohol Dependence: A Review of Genetic Evidence From Human Studies. *Alcohol Clin Exp Res*, v.27, n.5, p.868-879, 2003.
- FORTES, J.R.A.; CARDO, W.N. *Alcoolismo: Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Sarvier, 1991.
- GUINDALINI, C.; SCIVOLETTO, S.; FERREIRA, R.G.M. et al. Association of genetic variants in alcohol dehydrogenase 4 with alcohol dependence in Brazilian patients. *Am J Psychiatry*, v.162, p.1005-1007, 2005.
- HEILIG, M.; EGLI, M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, v.111, p.855-876, 2006.
- KNOPMAN, D.S.; PETERSEN, R.C.; CHA, R.H. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population based study. *Arch Neurol*, v.63, n.2, p.218-221, 2006.
- MALBERGIER, A.; BRASILIANO, S.; BETARELLO, S.V.O. alcoolismo na prática clínica. *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica*, vol. XXXI, n.11/12, p.446-456, 1992.
- MILHORN Jr., T.H. CNS Depressants: Alcohol. In: *Chemical Dependence - Diagnosis, Treatment and Prevention*. New York: Springer-Verlag, 1990. p.124-48.
- MUTHUSAMI, K.R.; CHINNASWAMY, P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*, v.84, n.4, p.919-924, 2005.
- PARIKH, S.; HYMAN, D. Hepatocellular cancer: a guide for internist. *Am J Med*, v.120, n.3, p.194-202, 2007.
- PETTINATI, H.M.; O'BRIEN, C.P.; RABINOWITZ, B.A. et al. The status of naltrexone in treatment of alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v.26, n.6, p.610-625, 2006.
- RALL, T.W. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: GILMAN, A.G.; RALL, T.W.; NIES, A.S.; TAYLOR, P. (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8.ed, New York: Pergamon Press, 1990. p.370-378.
- SCHATZBERG, A.F.; NEMEROFF, C.B. *Textbook of Psychopharmacology*, Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995.
- SCHUCKIT, M.A. *Drug and Alcohol Abuse*, second edition, New York: Plenum Press, 1985.
- SCIVOLETTO, S.; ANDRADE, A.G. Tratamento farmacológico das drogadependências. In: ANDRADE, A.G.; NICASTRI, S.; TONGUE, E. *Drogas: Atualização em Prevenção e Tratamento*. São Paulo: Lemos Editora, 1993. p.107-118.
- SRISURAPANONT, M.; JARUSURASIN, N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, v.8, n.2, p.267-280, 2005.

4.6.

Inalantes

Maria de Fátima M. Pedrozo e Maria das Graças Silva de Jesus

SUMÁRIO

- | | |
|---|---|
| 1. Introdução | 5.1. Efeitos tóxicos a curto prazo |
| 2. Produtos mais utilizados, principais componentes e formas de uso | 5.2. Efeitos tóxicos a longo prazo |
| 3. Perfil do usuário e padrões de uso | 6. Tolerância e síndrome de abstinência |
| 4. Toxicodinâmica | 7. Prevenção e redução de danos |
| 5. Efeitos tóxicos decorrentes do uso abusivo | 8. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

Os inalantes são usados para obtenção de um estado psíquico alterado e englobam grande número de substâncias químicas, encontradas em diferentes produtos (colas, tiner, esmaltes, tintas, propelentes contidos em aerossóis e fluidos de isqueiros, dentre outros). Estima-se que haja mais de 1.000 produtos contendo substâncias voláteis comercializados atualmente.

O termo "inalantes" define a exposição pela via de administração das substâncias e se refere à absorção pulmonar dos vapores, seja através das fossas nasais (*sniffing*), seja através da boca (*huffing*). Embora outras drogas de abuso possam também ser inaladas, conveniou-se não incluir nessa classe aquelas que devam ser queimadas ou aquecidas como tabaco e crack.

A inalação deliberada de vapores de substâncias químicas remonta a antigas civilizações, na busca de experiências místicas. Na história mais recente, o uso voluntário começa a se difundir a partir de 1940, coincidindo com o desenvolvimento industrial e a consequente fabricação em série de produtos contendo substâncias voláteis e tornando-se popular entre os adolescentes nas décadas seguintes.

Atualmente, essa prática é um problema que abrange numerosos países; estudos epidemiológicos têm demonstrado que o uso tem se difundido e aumentado nos últimos anos, especialmente entre a população mais jovem e entre crianças carentes. Na maioria dos países latino-americanos, a prevalência é significativamente elevada e maior consumo pelo sexo masculino; entre as crianças de rua brasileiras, o fenômeno não só é bastante difundido como intenso, à semelhança de países como Bolívia, Peru e México.

Segundo o *National Household Survey on Drug Abuse* (2000) os inalantes se classificam em 4º lugar dentre as drogas mais usadas pela população escolar norte-americana, sobrepujados apenas pelo álcool, tabaco e maconha. O número de novos usuários aumentou aproximadamente 158% entre 1990 e 1999, predominando a faixa etária de 12-17 anos e sem diferenças significativas quanto ao sexo.

No Brasil, pesquisas periódicas realizadas pelo CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas) com a população estudantil de 1º e 2º graus, em 10 capitais brasileiras, colocam os inalantes no terceiro lugar de consumo, precedido somente por álcool e tabaco.

O último levantamento nacional abrangeu 27 capitais brasileiras (CEBRID – Galduroz *et al.*, 2004), e aponta os solventes como "drogas de maior uso, independente da classe social a que pertenciam os alunos e a cidade em que residiam". A comparação com outros países, relativos ao mesmo segmento populacional, mostra que o Brasil "tem a porcentagem mais

expressiva de uso na vida de solventes, não sendo ultrapassado por nenhum outro país, tanto das Américas quanto da Europa". No conjunto de todas as capitais, o uso foi de 15,4%. As regiões com maiores porcentagens foram a Nordeste e Centro-Oeste (com 16,3% e 16,5%, respectivamente) enquanto a região Sul apresentou a menor porcentagem de uso (12,7%).

Estes dados vêm corroborar alguns estudos realizados na região Sul do país, que encontram um aumento do uso de *cannabis*, sendo esta preferida aos solventes. Entretanto, como ressaltam Tavares *et al.* (2001), embora a maconha apresente porcentagens de uso mais elevadas que os solventes, ao se estratificar a amostra por idade, observa-se que, nas menores faixas etárias (10-12 e 13-15 anos), os solventes são os mais consumidos; o uso de maconha superou o de solventes apenas entre os adolescentes mais velhos.

A pesquisa que comparou as prevalências de uso de drogas entre estudantes de graduação da USP nos anos 1996 e 2001 (Stempliuk *et al.*, 2005) revelou um aumento estatisticamente significativo do uso de inalantes. O uso passou de 17,9 a 24,5%; o uso nos últimos 12 meses passou de 8,18 a 13,5% e o uso nos últimos 30 dias passou de 4,1 a 6,5%.

2. PRODUTOS MAIS UTILIZADOS, PRINCIPAIS COMPONENTES E FORMAS DE USO

Os inalantes podem ser divididos em quatro categorias gerais, baseado na forma pela qual eles são frequentemente encontrados em produtos domésticos, industriais e médicos.

- Solventes voláteis: são líquidos que vaporizam à temperatura ambiente. Essa categoria engloba grande número de produtos; a maioria deles apresenta mistura de vários compostos voláteis. Incluem tiner e removedores de tintas, fluidos de limpeza a seco, desengordurantes, gasolina, colas, fluidos corretivos, esmaltes etc.
- Aerossóis: são líquidos ou sólidos em suspensão contidos em frasco pressurizado. A fonte propelente é usualmente um gás liquefeito, e é esse o componente procurado pelo usuário. Incluem tintas, desodorantes e produtos para cabelos em *spray*.
- Recentemente, começa a chamar atenção o uso da chamada "buzina" entre os jovens brasileiros. Esse produto – comercializado como item de comunicação e sinalização nas atividades de pesca, náuticas e turismo ecológico – é constituído por um frasco, que contém uma mistura de propano e butano embalado sob pressão e uma buzina de membrana que, sob o impulso do gás, produz um som estridente. No

site de relacionamentos ORKUT, há páginas de comunidades cujos membros descrevem os efeitos obtidos com o uso do produto.

- Gases: incluem anestésicos de uso médico (éter, clorofórmio, halotano e óxido nitroso) e gases usados em produtos comerciais ou caseiros como butano e propano presentes em gases combustíveis e fluidos de isqueiros.
- O óxido nitroso, conhecido como "gás hilariante", é usado mais por profissionais como médicos e dentistas, para alívio do estresse. Alguns usuários relatam experiências similares às que-las obtidas com as drogas psicodélicas, sendo comum as alucinações auditivas. Recentes estudos têm demonstrado sua utilidade no tratamento da síndrome de abstinência acarretada pelo etanol, *cannabis*, nicotina e opiáceos.

- Nitritos orgânicos voláteis são, frequentemente, agrupados numa classe especial de inalantes. Foram originalmente utilizados para aliviar dores no peito associadas com angina *pectoris*, devido às suas propriedades vasodilatadoras. Hoje, todavia, são usados como drogas de abuso por adolescentes ou homossexuais para intensificar o desempenho sexual e o prazer. Incluem os nitritos de amila, isoamila, butila e isobutila.

Teoricamente, qualquer produto químico que contenha um ou mais componentes voláteis pode ser utilizado para inalação, mas a escolha quase sempre recai sobre aqueles que contêm alta concentração dessas substâncias, baixo custo, fácil aquisição e uso. As colas são os produtos com maior popularidade em todo o mundo.

Tabela 1. Alguns dos produtos mais utilizados como inalantes e seus principais componentes (as substâncias que aparecem em *itálico* são as mais citadas).

Produtos	Principais componentes voláteis
Cheirinho-da-loló	<i>etanol</i> , éter etílico, <i>clorofórmio</i>
Lança-perfume	<i>cloreto de etila</i>
Líquido corretivo	1,1,1- <i>tricloroetano</i> , <i>diclorometano</i> , acetato de amila
Removedores para tintas	<i>tolueno</i> , <i>diclorometano</i> , acetato de etila, vários álcoois
Esmaltes de unha e removedores	<i>acetona</i> , acetato de etila e butila, <i>etanol</i> , <i>tolueno</i> , <i>xileno</i>
Tintas e diluentes	<i>acetona</i> , ésteres, MEK ¹ , <i>hexano</i> , <i>tolueno</i> , <i>tricloroetileno</i> , <i>xilenos</i>
Agentes desengraxantes/ Produtos de limpeza a seco	<i>tricloroetileno</i> , <i>tetracloroetileno</i> , 1,1,1- <i>tricloroetano</i> , <i>diclorometano</i>
Adesivos de contato	<i>hexano</i> , <i>tolueno</i> , <i>benzina</i> , <i>etanol</i> , MEK ¹ , <i>isopropanol</i> , acetatos de etila, butila e metila e propila, metanol, <i>diclorometano</i> , <i>acetona</i>
Cola para borracha	<i>tolueno</i> , <i>xileno</i>
Cola de sapateiro	n- <i>hexano</i> , <i>tolueno</i> , metiletilcetona, acetato de etila
Cola para PVC	<i>acetona</i> , MEK ¹ , <i>ciclohexano</i> , <i>tricloroetileno</i>
Cola para marcenaria	<i>xilenos</i>
Cola doméstica	<i>tolueno</i> , <i>acetona</i> , <i>isopropanol</i> , MEK ¹ , MIBK ² , glicol, <i>nafta</i>
Cola de aeromodelismo	MEK ¹ , <i>hexano</i> , <i>tolueno</i> , <i>acetona</i> , <i>nafta</i> , acetato de etila
Cola líquida para plásticos	1,1,1- <i>tricloroetano</i> , <i>isopropanol</i> , <i>benzina</i> , <i>etanol</i> , <i>butanol</i> , acetatos de etila, butila e metila, hidrocarbonetos aromáticos C ₉ a C ₁₂
Odorizante de ambientes, spray fixador de cabelos, desodorantes	<i>halons</i> 11,12,22, éter dimetilico, <i>butano</i> , <i>propano</i> , <i>isobutano</i>
Gasolina	composição variável dependendo da fonte do petróleo e do método de refino. Constitui-se principalmente de hidrocarbonetos alifáticos (C ₄ a C ₁₂), podendo conter hidrocarbonetos aromáticos em pequenas quantidades como <i>xileno</i> , <i>tolueno</i> , <i>benzeno</i> , <i>parafinas</i> e <i>naftenos</i>
Benzina	destilado de petróleo que consiste de hidrocarbonetos alifáticos de C ₅ e C ₆
Tíner	composição variada dependendo do nome comercial do produto. Pode conter álcoois (<i>etanol</i> , metanol, <i>butanol</i> , <i>isopropanol</i>), cetonas (<i>acetona</i> , MEK ¹ , MIBK ²), acetatos alifáticos, <i>tolueno</i> , <i>xileno</i> e vários outros hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos
Gases combustíveis de isqueiro	<i>butano</i> , <i>propano</i> , <i>isobutano</i>
Agentes anestésicos	<i>óxido nitroso</i> , <i>halotano</i> , <i>enflurano</i> , <i>isoflurano</i> , <i>cloreto de etila</i> , éter etílico, <i>halons</i> 11,12,22

¹ MEK – metiletilcetona, ² MIBK – metilisobutilcetona.

Segundo pesquisas disponíveis no Brasil, os produtos mais utilizados são lança-perfume, cola-de-sapateiro e cheirinho-da-lolô (versão caseira alternativa do lança-perfume, contendo uma mistura de duas ou mais das seguintes substâncias: éter etílico, etanol e clorofórmio).

A popularidade dos inalantes, todavia, varia com a população exposta. Entre os estudantes brasileiros do sexo masculino a escolha recai sobre lança-perfume, cheirinho-da-lolô, éter, benzina e tiner, enquanto as meninas buscam produtos de beleza como acetona e esmalte. A cola-de-sapateiro é a preferida pelas crianças de rua.

Geralmente, a forma física do produto determina a escolha do método empregado na inalação. Para aqueles viscosos, como as colas, o modo mais difundido é sua deposição em pequeno saco plástico que tem a extremidade franzida; este é colocado sobre boca e nariz e os vapores emitidos são, então, inalados. Comumente, líquidos e aerossóis são inalados da própria embalagem ou um pedaço de pano é embebido com o produto e aplicado sobre o rosto. A maneira usual de se utilizar fluido de isqueiro é colocar a válvula do mesmo entre os dentes e pressioná-la para a liberação do gás. Os nitratos são dispensados em ampolas de vidro, que são quebradas entre os dedos, tendo seus vapores subsequentemente inalados; como droga de rua, são chamados de "poppers" ou "snappers", uma referência ao estalido produzido pela quebra da ampola.

3. PERFIL DO USUÁRIO E PADRÕES DE USO

Os inalantes apresentam algumas características que os diferem de outras drogas de abuso: maior incidência de uso ocorre entre a população mais jovem; há centenas de produtos de venda livre que podem ser inalados e os usuários pouca atenção prestam às diferenças de composição química entre eles; início do uso ocorre mais cedo que o observado para outras drogas psicoativas, mas apresenta tendência de queda com o avançar da idade.

A literatura descreve o abuso de inalantes como uma atividade predominantemente de adolescentes e pré-adolescentes, estando a faixa etária de maior prevalência situada entre os 13 e 15 anos. Não obstante, óbitos associados ao uso de substâncias voláteis envolvendo crianças de 7 e 5 anos foram registrados, respectivamente, no Reino Unido e Estados Unidos da América. Alguns estudos sugerem que o abuso entre adultos é mais difundido do que o normalmente esperado, dependendo da atividade ocupacional executada, como o ocorrido entre os trabalhadores industriais e na população carcerária.

A maioria dos jovens experimenta apenas uma ou poucas vezes os solventes mais populares; um pequeno grupo se torna usuário pesado, inalando diariamente quantidades elevadas por período prolongado de tempo. Contribuem para a iniciação na prática e para a contínua popularidade dessas substâncias, o baixo preço e a disponibilidade desses produtos (fácil aquisição e venda livre) bem como as experiências quase sempre agradáveis, que são obtidas rapidamente.

Nota-se que as diferenças de consumo entre meninos e meninas têm variado com o tempo e país. Dados da década de 1970, nos EUA, indicavam uso mais prevalente pelo sexo masculino; recentemente essa diferença vem se tornando cada vez menor. Os dados do *National Household Survey on Drug Abuse* de 2002 e 2003 apresentam prevalências de 9% no sexo masculino e 8% no feminino. No Brasil e em outros países latinos, o uso ainda é mais significativo entre os meninos, podendo refletir diferenças culturais.

Tanto na Europa quanto nos Estados Unidos, observa-se, ainda que, grupos étnicos minoritários aderem menos a esse tipo de abusos; a prevalência é maior entre jovens brancos do que negros e hispânicos. Pesquisas abordando os fatores que contribuem para o abuso de inalantes sugerem que as condições socioeconômicas adversas são mais relevantes que os fatores raciais ou culturais. A pobreza, a grande incidência de desemprego e o alcoolismo no ambiente doméstico, famílias desestruturadas, a carência de um relacionamento afetivo ou relatos de abuso infantil e a baixa escolaridade são amiúde citados como fatores predisponentes ao abuso. A influência dos amigos tem se mostrado um fator crítico tanto na iniciação quanto na manutenção do uso de inalantes (a prática nunca se inicia como atividade solitária).

Os motivos relatados para o uso são: alívio para o tédio, pressão dos companheiros, curiosidade, necessidade de atenção e aceitação. Crianças que vivem nas ruas citam, além da falta de suporte emocional e financeiro, a redução da sensação de fome.

Em geral, a maioria dos jovens experimenta os inalantes em grupo e então, após um longo período de engajamento, evolui para o uso individual. Os "aspectos sociais" do uso de substâncias voláteis incluem as dicas trocadas entre os usuários para a obtenção da excitação máxima e o compartilhamento do *buzz* (sensações experimentadas com o uso dos inalantes). Os padrões de uso, no entanto, parecem diferir de acordo com o grupo envolvido: enquanto para os estudantes, a inalação ocorre principalmente em seus próprios lares, solitariamente, e se caracteriza pela utilização experimental de produtos já existentes em suas casas (acetona, gasolina, esmaltes,

tintas), para meninos de rua ele aparece como um fenômeno grupal, crônico e "de rua", com produtos adquiridos pela compra ou por furto.

Dentre as características psicológicas mencionadas, ao se descrever a personalidade do usuário, incluem-se imaturidade, desmotivação, sentimento de inferioridade, ansiedade, depressão e inabilidade para lidar com problemas e frustrações. Tendência ao isolamento, rebeldia e maior comportamento autodestrutivo (suicídio, automutilação) são também mencionados na literatura.

Segundo Schütz, Chilcoat e Anthony (1994), as evidências obtidas em estudos epidemiológicos indicam forte relação entre uso de substâncias voláteis e iniciação no uso de drogas injetáveis. Em geral, os estudos transversais realizados para se verificar a prevalência de drogas de abuso demonstram que o uso de inalantes é, juntamente com tabaco, *cannabis* e álcool, a porta de entrada para outras drogas ilegais. Os solventes – utilizados, primeiramente, por curiosidade ou para fugir do tédio e dos problemas – têm, uma vez experimentados, o elemento curiosidade diminuído e o próprio uso pode se tornar entediante levando o indivíduo a procurar outras drogas que promovam sensações mais intensas. Estudos realizados pelo departamento de saúde britânico sugerem que os jovens que já utilizaram ou utilizam inalantes podem ser classificados em três grupos: (i) ocasionais ou curiosos (experimentam poucas vezes); (ii) degrau para outras drogas ou fazem uso concomitante e (iii) dependentes ou problemáticos, que fazem uso por longos períodos.

Os levantamentos realizados nos Estados Unidos, em 2005, relataram que um terço dos jovens que utilizaram inalantes, ao menos uma vez, entre 12 e 13 anos fizeram uso de outra droga de abuso, em comparação com 7,5% dos jovens que nunca os experimentaram. E, também, uma maior proporção de adultos que relataram o uso de inalantes antes dos 13 anos foram classificados como dependentes de álcool ou de outras drogas ou usuários dessas drogas em idades mais avançadas do que aqueles que usaram os inalantes com 14 anos ou mais. Na Escócia, em março de 2005, menos de 1% dos usuários de heroína relataram o uso de inalantes.

A análise qualitativa dos dados obtidos nos levantamentos realizados no Reino Unido mostrou que, entre os jovens, o abuso de inalantes em associação a outras drogas tende a ser incomum entre os novos usuários. No entanto, os usuários mais frequentes podem combinar os inalantes com maconha para aumentar os efeitos e, entre os usuários mais velhos, os inalantes podem ser substituídos por drogas mais pesadas ou utilizados para potencializar seus efeitos.

Mesmo na ausência de uma relação causal entre os diferentes tipos de drogas de abuso, a frequência com que esses padrões progressivos de abuso de substâncias ocorrem podem indicar que o uso de inalantes é um fator de risco para o abuso subsequente de drogas ilegais. E assim, a identificação precoce desse uso pode evidenciar os grupos de risco e deflagrar as intervenções.

4. TOXICODINÂMICA

Os mecanismos de ação dos inalantes não estão ainda bem esclarecidos. Os inalantes têm recebido menos atenção pelos pesquisadores do que outras substâncias psicoativas.

A maioria dos estudiosos considera a natureza dos efeitos agudos dos solventes orgânicos semelhante a de outros depressores como benzodiazepínicos, barbitúricos e etanol. Baseando-se em seus efeitos físicos assumiu-se que os solventes induzam alterações bioquímicas similares as promovidas pelo etanol e anestésicos, ou seja, a mecanismos de ação GABAérgicos estão envolvidos. Em camundongos, os efeitos estímulo-discriminatórios do etanol podem ser substituídos por vários anestésicos e solventes, como o tolueno. Segundo Brouett e Anton (2001), uma teoria proposta para os solventes voláteis seria a interação dessas substâncias com receptores GABA e glutamato; outra hipótese envolveria a "fluidificação" das membranas neuronais levando à diminuição do transporte em nível axonal.

O tolueno, a exemplo do etanol, afeta a atividade do canal iônico no receptor GABAérgico, exacerbando reversivelmente a atividade sináptica mediada pelos receptores GABA-A. O tolueno apresenta efeitos bifásicos excitatórios e inibitórios na neurotransmissão relacionados aos receptores GABAérgicos. Há, ainda, evidências de que o tolueno, após a inalação aguda, promova aumento nos níveis de dopamina no *estriatum* e na área tegmental ventral do cérebro. Cumpre ressaltar que os níveis do neurotransmissor dopamina no núcleo *accumbens* estão diretamente relacionados à dependência a substâncias químicas. Outra evidência do envolvimento de dopamina após a inalação de tolueno advém de estudos subcrônicos realizados para simular as condições ocupacionais. Esses estudos demonstraram alterações persistentes na locomoção de ratos e no número de receptores D2. A hiperatividade na locomoção induzida pelo tolueno pode ser bloqueada por agonistas do receptor D2.

Solventes, como o hexano e tolueno, têm sido associados a dissolução da bainha de mielina, resultando em danos neuronais. A perda de neurônios no ce-

rebelo, cérebro e sistema nervoso periférico tem sido postulada para explicar a incoordenação motora, tremores, alucinações, visão 'borrada' e o prejuízo de memória observados em usuários de inalantes.

A neuropatia periférica provocada pelo n-hexano é resultante da interação de seu produto de biotransformação 2,5-hexanodiona com a bainha de mielina dos neurônios periféricos. A atrofia dos axônios é uma alteração precoce responsável pela diminuição na condução do impulso nervoso. A 2,5-hexanodiona é uma dicetona eletrofílica que reage covalentemente com os grupos amino nucleofílicos da lisina formando adutos 2,5-dimetilpirrólicos nos neurofilamentos e outras proteínas. Uma vez formados, os adutos pirrólicos sofrem reações oxidativas resultando em ligações cruzadas com as proteínas dos neurofilamentos. A formação dos adutos pirrólicos provoca uma perda das cargas positivas e a criação de sítios de reação hidrofóbicos, o que provavelmente, leva às alterações nas características fisiológicas dos neurofilamentos (solubilidade, potencial eletrostático e estrutura tridimensional). Se as proteínas quimicamente modificadas desse neurofilamento não interagirem apropriadamente com a rede citoesquelética ocorrerá a atrofia do axônio.

No caso dos nitritos, presumivelmente os efeitos vasodilatadores e o relaxamento da musculatura lisa explicariam a redução da inibição sexual, o relaxamento do esfíncter anal e o prolongamento do orgasmo.

A inalação de nitritos pode estar associada com anemia hemolítica em pacientes deficientes em glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). A anemia seria consequência do stress oxidativo das células vermelhas acarretado pelo uso dessas substâncias e exacerbado pela deficiência enzimática. É sabido também que os nitritos são capazes de interagir com compostos endógenos (que apresentam nitrogênio trivalente na molécula) formando nitrosaminas, conhecidos agentes carcinogênicos; porém, se a quantidade de nitrosaminas formadas após a exposição é clinicamente significativa e o quanto o usuário deveria inalar para a produção de um significativo risco de câncer permanece indeterminado.

O óxido nítrico parece mediar a liberação de β -endorfinas e ter capacidade para se ligar diretamente a receptores opiáceos. Essas múltiplas propriedades explicariam seu emprego como anestésico e sua utilidade no tratamento da síndrome de abstinência acarretada por diferentes classes de drogas, bem como por suas propriedades psicogênicas. Embora o mecanismo seja pouco entendido, as disfunções sen-

soriais e motoras observadas em usuários de óxido nítrico (potente agente oxidante) parecem ser resultantes da deficiência de vitamina B12 – deficiência esta, consequência da oxidação do cobalto do grupo prostético da cobalamina. A vitamina B12, no organismo humano, funciona como cofator essencial para duas enzimas: *metionina sintase* e *L-metilmalonil-coA mutase*, ambas direta ou indiretamente envolvidas no metabolismo da homocisteína (Hcy). A *metionina sintetase* promove a metilação da Hcy à metionina; esta, uma vez formada, é condensada com o trifosfato de adenosina (ATP), resultando na S-adenosilmetionina (SAM). A SAM é o único doador de grupamentos metil para numerosas reações de metilação, incluindo algumas essenciais para a manutenção da mielina. Assim, a deficiência crônica de vitamina B12 propicia o desenvolvimento de sintomas neurológicos através da provável aceleração da desmielinização neuronal e permitindo progressivos e irreversíveis danos neurológicos.

Adicionalmente, a indução de toxicidade causada pelo óxido nítrico propostas na literatura incluem: efeitos inibidores nos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), efeitos estimulatórios nos neurônios dopaminérgicos, estimulação da via neuronal noradrenérgica e estimulação adrenérgica.

5. EFEITOS TÓXICOS DECORRENTES DO USO ABUSIVO

A manifestação dos efeitos tóxicos está relacionada a vários fatores incluindo estrutura química do composto, quantidade inalada, frequência da exposição, co-exposição e suscetibilidade individual.

Efeitos comuns a quaisquer solventes são resultantes de exposições a altas concentrações e, basicamente, são caracterizados por depressão do SNC.

Pouco se conhece sobre os efeitos tóxicos a longo prazo decorrentes do uso abusivo, uma vez que as informações disponíveis são baseadas em estudos ocupacionais ou em experiências com animais de laboratório e ambos são de relevância limitada do ponto de vista da exposição intencional. Tipicamente o uso voluntário de substâncias voláteis envolve concentrações maiores e períodos de tempo menores que os da exposição ocupacional (Tabela 2). Estudos com animais são baseados em compostos relativamente puros, enquanto a inalação intencional quase sempre envolve misturas de solventes ou exposição concomitante a vários produtos; a complexidade dos componentes envolvidos e a presença de impurezas leva à possibilidade de efeitos aditivos, sinérgicos ou potencialização não previstos.

Tabela 2. Comparação entre os limites de exposição ocupacional para algumas substâncias voláteis e as concentrações necessárias para obtenção dos efeitos euforizantes e anestésicos

Substância volátil	Limite de exposição ocupacional	Concentração disponível para obtenção do efeito euforizante (ppm)	Concentração requerida para obtenção do efeito anestésico (ppm)
Tolueno	50	4.000 (1 hora)	10.000-30.000 (poucos min)
Hexano	50	5.000 (10 min)	2.500-10.000 (12 h) 10.000-25.000 (30 a 60 min)
Tricloroetano	350	5.000 (5 min) 2.000 (15 a 30 min)	10.000-26.000 (*)
Tricloretileno	50	1.000 (2h) 6.000-70.000 (*)	6.000-225.000 (*)

* casos relatados sem descrição do tempo de exposição

5.1. Efeitos tóxicos a curto prazo

A inalação de altas concentrações de substâncias voláteis leva a uma fase excitatória inicial similar à induzida pela ingestão de álcool e geralmente, seguida por uma fase de depressão do SNC.

Na fase excitatória encontram-se os efeitos procurados pelo usuário. Os efeitos psíquicos caracterizam-se por um período inicial de euforia, desinibição e bem-estar (*high*), alcançados segundos após a inalação e persistindo por minutos ou horas, em geral 15 a 45 minutos. São relatados sentimentos de invulnerabilidade, tranquilidade, paz de espírito, grandiosidade, onipotência, hilaridade, sensação de flutuação com distúrbios de espaço e tempo. Alucinações visuais são comuns, geralmente agradáveis ou heróicas, mas outras vezes assustadoras. Segundo alguns autores, a ocorrência de alucinações é considerada a maior diferença entre os sintomas de embriaguez alcoólica e os da intoxicação causada pela inalação de solventes. Frequentemente não há "ressaca" ou, pelo menos se há, é moderada, sendo a cefaléia o sintoma mais mencionado.

No período de depressão do SNC podem ocorrer confusão, desorientação, obnubilação, perda do autocontrole, diplopia, cefaléia, palidez, redução acentuada do alerta, sonolência, incoordenação muscular, ataxia, fala pastosa, nistagmo, diminuição dos reflexos. Nos casos mais severos essa depressão é acentuada, chegando até à inconsciência, depressão respiratória e, eventualmente, parada respiratória pelo fato do usuário continuar a inalar vapores mesmo após a perda da consciência.

A inalação de concentrações elevadas de solventes – particularmente os clorados – ou aerossóis podem induzir arritmias cardíacas e levar à falência desse órgão, acarretando a morte em poucos minutos. Essa síndrome

conhecida como *sudden sniffing death*, pode resultar de uma única sessão de uso de inalantes.

A influência dessas substâncias sobre a função cardíaca parece envolver múltiplos mecanismos:

- a estabilização da membrana do miocárdio à despolarização, levando ao bloqueio da transmissão dos impulsos elétricos e a diminuição da contratilidade do miocárdio, com o aumento do risco de arritmias;
- o esforço físico, as situações estressantes e pânico em decorrência do abuso podem precipitar a arritmia devido ao aumento da norepinefrina circulante;
- a sensibilização do miocárdio à ação da norepinefrina, causada principalmente por hidrocarbonetos halogenados, se agrava na presença de hipóxia;
- a inibição vagal do coração conseqüente ao rápido resfriamento da laringe devido ao borramento dos gases frios resulta em bradicardia e, nos casos mais severos, parada cardíaca temporária ou permanente.

Os inalantes também podem causar morte por:

- anóxia, quase sempre associada com a inalação de substâncias voláteis de um saco plástico colocado na cabeça; neste caso, com a diminuição do nível de consciência, o indivíduo se torna progressivamente incapaz de removê-lo e, salvo a intervenção de uma segunda pessoa, a morte pode ocorrer devido à diminuição de oxigênio do ar inspirado;
- asfixia pela obstrução das vias aéreas em decorrência da aspiração do próprio vômito ou pela aderência da cola na boca e nariz;
- asfixia pela oclusão das vias respiratórias em virtude de seu rápido resfriamento como

consequência do borriço de gases frios diretamente na boca (freons contidos em produtos aerossóis e butano contido em gás de isqueiro), resultando em espasmo da laringe ou formação de edema devido às queimaduras provocadas pelo frio;

- traumatismos ocasionados por acidentes, em consequência da ataxia e prejuízo do julgamento que acompanha a intoxicação.

Outros sérios efeitos agudos incluem as queimaduras, em consequência de explosões acidentais e as reações asmáticas ou alérgicas com o uso de propelentes.

Enquanto a maioria dos usuários de inalantes busca um efeito eufórico, os usuários de nitrito – que tendem a ser os mais adultos – procuram a melhora da experiência sexual. A inalação de nitritos causa dilatação dos vasos sanguíneos, aumento do ritmo cardíaco e produz excitação que pode perdurar vários minutos.

5.2. Efeitos tóxicos a longo prazo

O uso prolongado de inalantes afeta vários órgãos, podendo acarretar danos no cérebro, coração, pulmão, fígado, rins e medula óssea, dentre outros.

O sistema nervoso é particularmente suscetível à ação de substâncias altamente lipofílicas como os solventes orgânicos, pela facilidade com que estas substâncias atravessam suas membranas celulares. Pesquisas realizadas em animais e em humanos indicam que o uso crônico de solventes voláteis como tolueno, causa destruição extensa de fibras nervosas, similar àquela observada em doenças neurológicas como a esclerose múltipla.

Os efeitos neurotóxicos refletem os danos acarretados em partes do cérebro envolvendo a visão, audição, movimento e cognição. A sintomatologia decorrente destes distúrbios inclui perda da acuidade visual, anosmia e surdez, alteração da postura, nistagmo, ataxia, incoordenação dos membros e tremores persistentes, apatia, prejuízo intelectual e da memória, cefaléia, instabilidade emocional, perda de concentração, irritabilidade e hostilidade.

A neuropatia periférica pode se manifestar como fraqueza muscular, ausência ou diminuição dos reflexos de tendão ou parestesias. O *n*-hexano é conhecido por acarretar uma síndrome neurotóxica manifestada por um lento desenvolvimento de fraqueza muscular que tende a progredir até paralisia e perda de sensibilidade, particularmente dos membros inferiores, e tetraplegia nos casos mais severos. Histologicamente é caracterizada por alterações nos axônios incluindo

mudanças degenerativas na bainha de mielina, edema e acúmulo de neurofilamentos. A ação tóxica se deve à formação de 2,5-hexanodiona, produto de biotransformação comum ao *n*-hexano e metilbutilcetona. Exposição concomitante a estes dois solventes eleva a concentração do produto tóxico final, com aumento da severidade da neuropatia. Efeitos sinérgicos são observados entre: metilbutilcetona (MBK) e metiletilcetona (MEK), *n*-hexano e MEK, MBK e metilisobutilcetona (MIBK). Devido à sua neurotoxicidade, em alguns países, o *n*-hexano foi substituído nas colas de sapateiro pelo ciclo-hexano.

As seqüelas neurológicas parecem depender da suscetibilidade individual, da interação entre solventes, além da duração e intensidade da prática. A recuperação dos danos pode ocorrer embora de forma lenta; danos irreversíveis podem se seguir após uso contínuo por vários anos.

A toxicidade cardíaca inclui edema do miocárdio, miocardite irreversível, fibrose e falência cardíaca congestiva.

O contato de solventes com a pele pode provocar prurido, eritema e queimaduras; quando ocorre exposição crônica, dermatites são freqüentes. Produtos que agem sobre a pele são irritantes para as mucosas. Na sintomatologia decorrente do uso crônico destacam-se rinite crônica, ulcerações nasais e orais, halitose, tosse, aumento da expectoração, conjuntivite, hemorragia nasal periódica. Usuários habituais desenvolvem eczema perioral, em consequência do contato freqüente com a cola depositada em sacos plásticos.

Evidências sugerem que a inalação crônica de solventes, particularmente os hidrocarbonetos clorados, pode acarretar dano hepático manifestado por hepatomegalia e cirrose. O risco de ocorrência de distúrbios neste órgão é maior nos usuários que já apresentam problemas pré-existent ou em casos de ingestão de etanol.

Toxicidade renal pode acarretar acidose tubular, cálculo renal, proteinúria, hematuria, hipofosfatemia, hipocalemia.

Além da ação dos cloro fluorocarbonos, partículas metálicas presentes em alguns aerossóis também contribuem para a deterioração da função pulmonar por ocluírem a superfície alveolar, acarretando edema pulmonar e enfisema.

O uso de inalantes por longos períodos pode resultar na supressão da medula óssea, levando à leucopenia, anemia, trombocitopenia e hemólise.

Praticamente todos os solventes voláteis atravessam a placenta e, portanto, podem afetar o desenvolvimento fetal. O abuso de inalantes durante a gestação

pode aumentar os riscos de aborto espontâneo e de anormalidades no crescimento e desenvolvimento, similares à síndrome fetal alcoólica, que se manifesta como baixo peso do recém-nascido, microcefalia, fissuras palpebrais diminuídas, lábio leporino, achatamento do septo nasal, além de malformações menores dos membros.

Alguns estudos revelam a possibilidade de indução de doenças auto-imunes quando da exposição a solventes orgânicos voláteis. A condição é caracterizada por glomerulonefrite e lesão pulmonar. A nefrite geralmente progride até o óbito devido à insuficiência renal; os pulmões, na necropsia, apresentam-se hemorrágicos. O mecanismo ainda é incerto, mas parece resultar de dano às membranas glomerular e alveolar, que se tornam antigênicas, induzindo à formação de anticorpos.

Os nitritos podem promover a supressão de células do sistema imune e podem gerar nitrosaminas durante o processo de biotransformação, predispondo o usuário ao câncer. Além da diminuição de células T, a indução da vasodilatação pode aumentar a disponibilidade dos vírus da herpes e HIV que promovem o desenvolvimento do sarcoma de *Kaposi*. Pesquisas demonstram que o uso de nitritos como afrodisíacos está quase sempre associado com práticas sexuais sem proteção necessária, aumentando o risco de se contrair e difundir doenças infecciosas como AIDS e hepatite.

6. TOLERÂNCIA E SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

A frequência e a intensidade da exposição aos inalantes, bem como os efeitos neurocomportamentais agudos que promovem, influem no aparecimento de tolerância e dependência. A tolerância pode ocorrer, mas é difícil de ser estimada no homem. Parece instalar-se um a dois meses após a exposição repetida. Foi demonstrada após uso regular de tolueno, durante 3 meses.

A dependência manifesta-se pela compulsão em inalar essas substâncias para compensar a ansiedade e a depressão experimentadas com a descontinuidade do uso. A prática, como descrito anteriormente, passa a ser solitária e não mais em grupo.

Estudos com animais de experimentação demonstram que a exposição prolongada a substâncias voláteis, particularmente ao tolueno, tem promovido alterações persistentes na função e ligação de receptores de dopamina, exacerbando as respostas neuroquímicas e comportamentais subsequentes à administração de cocaína em ratos. Esses achados

sugerem alterações neuronais promovidas por solventes em áreas cerebrais críticas, aumentando a suscetibilidade a outras substâncias psicoativas e assim, predispondo o indivíduo à dependência.

A síndrome de abstinência para solventes tem sido descrita, embora ocorra esporadicamente. Os sintomas podem incluir distúrbios do sono, irritabilidade, tremores das mãos, náuseas ou vômitos, taquicardia e, ocasionalmente, alucinações. Em camundongos, a síndrome de abstinência é caracterizada pelo aumento na suscetibilidade a convulsões e pode ser diminuída ou revertida por outros solventes como etanol ou outros depressores como midazolam e pentobarbital. Esses dados corroboram com a hipótese de que os solventes voláteis apresentam efeitos através de mecanismo similares ao do etanol e demais depressores do SNC.

Nenhuma síndrome de abstinência tem sido identificada com o uso de óxido nitroso.

Nenhum medicamento tem se mostrado eficiente no tratamento da síndrome de abstinência ou na dependência aos inalantes.

7. PREVENÇÃO E REDUÇÃO DE DANOS

O uso de inalantes – não só devido à toxicidade associada à exposição a curto e longo prazo, mas principalmente, pela relação entre este abuso e o uso concomitante e/ou consecutivo de álcool, drogas injetáveis ou ilícitas – é um problema de Saúde Pública. Não pode ser considerado inócuo e pais, educadores e autoridades devem estar atentos para o problema.

A natureza e a legalidade da aquisição dos produtos utilizados, a elevada incidência de uso nos próprios lares e a curta duração dos efeitos determinam a complexidade das ações preventivas. As intervenções para prevenção são planejadas para melhorar a influência dos fatores de risco e intensificar a efetividade dos fatores protetores. Iniciam-se na informação e educação da comunidade e do usuário para a extensão do dano provocado pelos inalantes.

Muitos pais desconhecem que vários produtos domésticos, além de colas, podem ser inalados e devem, portanto, ser informados. Campanhas informativas para pais, realizadas no Reino Unido, mostraram que esse abuso tornou-se tema de conversação nas residências. Entretanto, focar somente os pais reduz a efetividade da ação. Na complexidade da sociedade moderna, as campanhas educacionais públicas devem ser endereçadas ao jovem e à família.

Experiências internacionais demonstram que a educação sobre inalantes deve ter início na escola

primária, uma vez que muitos dos produtos utilizados são de uso doméstico e, ao contrário das drogas ilegais, acessíveis às crianças. Programas educacionais atrelados ao conteúdo programático escolar são os principais veículos de informação sobre inalantes e outras drogas de abuso. Não obstante, dois problemas foram detectados: (i) os inalantes, em geral, não são abordados nos programas de educação sobre drogas; (ii) a efetividade desses programas é questionável.

Programas educacionais efetivos sobre drogas de abuso, incluindo os inalantes, devem contemplar:

- ambiente seguro para o aprendizado;
- alunos envolvidos no planejamento e evolução de seu aprendizado;
- métodos de aprendizado ativo (estudos de caso, grupos de discussão, jogos, simulações e encenações);
- facilitadores capacitados e, de preferência, que já tiveram experiência anterior com drogas de abuso;
- atividades diferenciadas que permitam a evolução do aluno, respeitando seus limites e dificuldades;
- educação associada a outras fontes de suporte e aconselhamento e envolvimento da comunidade.

A efetividade desses programas educacionais é difícil de ser demonstrada; a conexão entre a informação e o comportamento não é linear e, por isso, a redução da experimentação de drogas, nos países onde esses programas estão instituídos, pode não estar diretamente relacionada ao nível de conhecimento sobre o assunto.

Os programas educacionais devem estar associados às diferentes estratégias: redução de danos; treinamento dos profissionais da saúde para melhor entendimento dos riscos e do perfil do usuário de inalantes; e medidas legais que englobem tipificação criminal, eliminação/modificação dos produtos, rotulagem adequada e controle de vendas.

Quanto à redução de danos, o risco de morte súbita (*sudden sniffing death*) pelo abuso de solventes, mesmo na primeira vez de experimentação, torna difícil o aconselhamento sobre o uso seguro dessas substâncias. Apesar disso, alguns métodos de administração e local de utilização apresentam menor risco para o usuário do que outros. Por exemplo, são especialmente perigosos o uso de saco plástico sobre a cabeça e o abuso próximo a fontes de água, estradas e ferrovias. A inalação em público ou em grupos é mais segura.

Quando constatado o abuso, recomenda-se a psicoterapia em grupo ou individual associada à terapia ocupacional ou comportamental. Considerando-se

que crianças e adolescentes provenientes de lares saudáveis e equilibrados dificilmente usam drogas, a utilização de técnicas terapêuticas deve ser ampliada à família do usuário para forçar a alteração de estrutura familiar, incentivar a cooperação entre os membros e modificar o meio onde o adolescente vive. Outras intervenções efetivas relatadas foram o aconselhamento individual ou em grupo, grupos de auto-ajuda, remoção temporária do jovem do ambiente de risco.

Dentre as medidas legais, em diversos países é comum o controle da composição e venda dos produtos; porém, somente em poucos países o uso de inalantes é considerado uma infração. No Japão, o consumo e posse de substâncias voláteis são considerados infração penal, sujeita a até dois anos de prisão. No Brasil, o consumo e posse de substâncias voláteis listadas na Portaria 344, de 12 de maio de 1998, atualizada pelas Resoluções de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária também constitui infração penal. No entanto, segundo alguns autores, a proscrição do uso torna o abuso mais secreto e dificulta a ajuda aos usuários.

O controle de produtos inaláveis poderia reduzir esse abuso; porém, a ubiquidade das substâncias voláteis na sociedade moderna impossibilita sua eliminação. Alguns produtos são particularmente perigosos e apresentam substitutos adequados. Nesse caso, devem ser retirados do mercado. No Reino Unido, as autoridades, preocupadas com o elevado número de óbitos decorrente da inalação de refil de isqueiro contendo butano, recomendaram a redução do tamanho da embalagem para 25 ml e a restrição de venda a menores de 18 anos.

O controle de vendas de cola e outros produtos inaláveis foi adotado, no século passado, em vários países (Estados Unidos, França, Bélgica, Japão, Reino Unido, Austrália). A restrição foi eficaz na redução dos óbitos decorrentes da inalação de colas, mas outros produtos passaram a ser utilizados promovendo os mesmos efeitos. Discute-se a efetividade desse controle na medida em que o ônus da responsabilidade da comercialização recai sobre o vendedor e/ou estabelecimento — o qual, muitas vezes, realiza a venda por falta de uma lista com o nome comercial dos produtos sob restrição, ou pelo fato de a aquisição ser feita por um maior de 18 anos.

A modificação de rótulos, embalagens e composição dos produtos também é incentivada. Rótulos com pictogramas de "tóxico" e "perigoso à saúde", e contendo frases de risco como "o abuso de solventes pode provocar a morte instantânea" são preconizados, ainda que se desconheça a efetividade dessa medida.

A modificação do produto, com o objetivo de dificultar sua inalação, pode incluir: alteração na sua

composição e adição de substância não palatável. Os líquidos corretivos, por exemplo, tiveram a sua fórmula modificada: o 1,1,1-tricloroetano (volátil) foi substituído por água. Em alguns países, como na Itália, o *n*-hexano foi substituído nas colas de sapateiro pelo ciclo-hexano, menos neurotóxico.

A adição de substâncias de odor desagradável, como o óleo de mostarda, às colas e outros produtos foi adotada pelo Estado de Nova York, na década de 1970. Contudo, estudos demonstrando a carcinogenicidade da substância determinaram a abolição da medida, em 1982. No Reino Unido, o bitrex (benzoato de *N*-benzil-2-(2,6-dimetilfenilamino)-*N,N*-dietil-2-oxoetanaminio) que apresenta sabor amargo é adicionado aos refis de isqueiro. Não é possível, no entanto, a sua inclusão aos aerossóis.

A modificação da embalagem é mais prática e inclui: alteração do sistema do aerossol para prevenir que propelentes gasosos sejam extraídos do container em separado do produto; uso de outros propelentes, como dióxido de carbono, que não promovam sensações prazerosas; e dispensadores que limitem a quantidade de produto liberada a concentrações inferiores às necessárias para a promoção da intoxicação. Esses métodos são tecnicamente factíveis para alguns produtos aerossóis, mas não para todos, e tornam o produto mais caro.

Todas as intervenções devem ser conjuntas para garantir eficácia na prevenção ao abuso de inalantes. Em muitos países, como o Brasil, é mister a adoção de programas e medidas interventoras que enfoquem os aspectos sócio-político-econômicos, aliando os programas educacionais a uma melhoria na qualidade de vida da população. A solução para esse problema, portanto, não cabe a poucos.

8. BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, C.E.; LOOMIS, G.A. Recognition and prevention of inhalant abuse. *Am. Fam. Physician*, v.68, n.5, p.869-74, 2003.
- BEAUVAIS, F.; WAYMAN, J.C.; JUMPER-THURMAN, P.; PLESTED, B.; HELM, H. Inhalant abuse among American Indian, Mexican American, and non-latino white adolescents. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, v.28, n.1, p.171-87, 2002.
- BROUETTE, T.; ANTON, R. Clinical review of inhalants. *Am. J. Addiction*, v.10, p.79-94, 2001.
- CARLINI-COTRIM, B. Inhalant use among brazilian youths In: KOZEL, N.; SLOBODA, Z.; DELA ROSA, M. eds. *Epidemiology of inhalant abuse: an international perspective*. Rockville: NIDA, 1995. p.64-78. [NIDA Research Monograph Series, n. 148].
- DÉA, H.R.F.D.; ALMEIDA, F.; SILVEIRA, M.T.; TOLEDO, V.C. Você já cheirou lança-perfume? Um estudo sobre uso de inalantes por alunos das escolas públicas dos bairros de classe média de São Paulo. *Psicol. Rev.*, v.8, p.23-40, 1999.
- DICK, F.D. Solvent neurotoxicity. *Occup. Environ. Med.*, v.63, p.221-26, 2006.
- FERIGOLO, M.; ARBO, E.; MALYSZ, S.A.; BERNARDI, R.; BARROS, H.M.T. Aspectos clínicos e farmacológicos do uso de solventes. *J. Bras. Psiquiatr.*, v.49, n.9, p.331-41, 2000.
- FERIGOLO, M.; BARBOSA, F.S.; ARBO, E.; MALYSZ, S.A.; STEIN, A.T.; BARROS, H.M.T. Prevalência do consumo de drogas na FEBEM, Porto Alegre. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v.26, n.1, p.10-6, 2004.
- FINCH, C.K.; LOBO, B.L. Acute Inhalant-Induced Neurotoxicity with Delayed Recovery. *Ann Pharmacother.*, v.39, p.169-72, 2005.
- FLANAGAN, R.J.; IVES, R.J. Volatile substance abuse. *Bull. Narc.*, New York, v.46, n.2, p.49-78, 1994.
- GALDUROZ, J.C.F.; NOTO, A.R.; FONSECA, A.M.; CARLINI, E.A. V Levantamento Nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras. CEBRID, 2004. Disponível em: http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/levantamento_brasil2/index.htm. Acesso em: 16 mar 2007.
- JESUS, M.G.S. *Método de triagem para identificação de solventes voláteis utilizados como inalantes de abuso em sangue por cromatografia gasosa*. São Paulo, 1997. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].
- KIELBASA, W.; FUNG, H.L. Pharmacokinetics of a model organic nitrite inhalant and alcohol metabolite in rats. *Drug Metab. Disp.*, v.28, p.386-91, 2000.
- KURTZMAN, T.L.; OTSUKA, K.N.; WAHL, R.A. Inhalant abuse by adolescents. *J. Adolesc. Hth.*, v.28, p.170-180, 2001.
- LOPACHIN, R.M.; DECAPRIO, A.P. Protein Adduct Formation as a Molecular Mechanism in Neurotoxicity. *Toxicol. Sci.*, v.86, n.2, p. 14-225, 2005.
- LUBMAN, D.I.; HIDES, L.; YUCEL, M. Inhalant misuse in youth: time for a coordinated response. *M. J. A.*, v.185, p.327-30, 2006.
- MAXWELL, J.C. Deaths related to the inhalation of volatile substances in Texas:1988-1998. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, v.27, n.4, p.689-97, 2001.
- MICHELLI, D.; FORMIGONI, M.L.O.S. Drug use by Brazilian students: associations with family, psychosocial, health, demographic and behavioral characteristics. *Addiction*, v.99, p.570-78, 2004.
- MORI, R.C. *Volatile Substance Abuse Today: A Qualitative Study*. Department of Health: London, 2006.
- ORR, S.K.; SHEWAN, D. *Substance Misuse Research: Review of Evidence Relating to Volatile Substance Abuse in Scotland*. Edinburgh: Scottish Executive Substance Misuse Research Programme, 2006.
- PANIZ, C.; GROTO, D.; SCHMITT, G.C.; VALENTINI, J.; SCHOTT, K.L.; POMBLUM, V.J.; GARCIA, S.C. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B₁₂ e seu diagnóstico laboratorial. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v.41, n.5, p.323-34, 2005.

- PEDROZO, M.F.M.; SIQUEIRA, M.E.P.B. Solventes de cola: abuso e efeitos nocivos à saúde. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.23, n.4, p.336-40, 1989.
- QUEIROZ, S. *Fatores relacionados ao uso de drogas e condições de risco entre alunos de graduação da Universidade de São Paulo* [Tese de doutorado. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Prática de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, 2000].
- ROMANELLI, F.; SMITH, K.M.; THORNTON, A.C.; POMEROY, C. Poppers: epidemiology and clinical management of inhaled nitrite abuse. *Pharmacotherapy*, v.24, n.1, p.69-78, 2004.
- SANCEVERINO, S.L.; ABREU, J.L.C. Aspectos epidemiológicos do uso de drogas entre estudantes do ensino médio no município de Palhoça 2003. *Ciência e Saúde Coletiva*, v.9, n.4, p.1047-56, 2004.
- SPILLER, H. Epidemiology of Volatile Substance Abuse (VSA) Cases Reported to US Poison Centers. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, v.30, n.1, p.155-165, 2004.
- STEMPLIUK, V.A.; BARROSO, L.P.; ANDRADE, A.G.; NICASTRI, S.; MALBERGER, A. Comparative study of drug use among undergraduate students at the University of São Paulo – São Paulo Campus in 1996 and 2001. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v.27, n.3, p.185-93, 2005.
- TAVARES, B.F.; BERIA, J.U.; LIMA, M.S. Prevalência do uso de drogas e desempenho escolar entre adolescentes. *Ver. Saúde Pública*, v.35, n.2, 2001.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. *Inhalant abuse*. Bethesda, 2005. Disponível em: <http://www.nida.nih.gov/PDF/RRInhalants.pdf>. Acesso em: 10 fev 2007.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. *NIDA Notes*, v.17, n.4, 2002/2003. Disponível em: http://www.nida.nih.gov/NIDA_Notes/NNVol17N4/Index.html. Acesso em: 10 fev 2007.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION. *Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings*. Rockville, 2006. (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-30, DHHS Publication No. SMA 06-4194).
- US DEPARTMENT OF JUSTICE. NATIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER. *Intelligence brief: huffing the abuse of inhalants*. Johnstown, 2001. Disponível em: <http://www.usdoj.gov/ndic/pubs07/708/708t.htm>. Acesso em: 10 fev 2007.
- WATERS, M.F.; KANG, G.A.; MAZZIOTTA, J.C.; DEGIORGIO, C.M. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand*, Blackwell Munksgaard, v.112: p.270-272, 2005.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Geneva, 2004.
- WU, L.T.; SCHLENGER, W.E.; RINGWALT, C.L. Use of nitrite inhalants ("poppers") among American youth. *J. Adolesc. Health*, v.37, p.52-60, 2005.

4.7.

Tabaco

João Ferreira Galvão, Tais Freire Galvão e Regina Lúcia de Moraes Moreau

SUMÁRIO

- | | |
|--|---|
| 1. Introdução | 6.2. Bronquite crônica e enfisema |
| 2. Farmacobotânica | 6.3. Câncer |
| 3. Composição química do tabaco | 6.4. Efeitos nocivos na gravidez |
| 4. Formas de uso do tabaco | 6.5. Indução enzimática |
| 5. Farmacocinética da nicotina | 7. Tolerância |
| 5.1. Vias de introdução e absorção | 8. Dependência |
| 5.2. Distribuição, biotransformação e excreção | 9. Síndrome de abstinência |
| 6. Principais efeitos tóxicos do tabagismo | 10. Exposição involuntária à fumaça do tabaco |
| 6.1. Coronariopatias e outras formas de doenças vasculares | 11. Tabagismo no ambiente de trabalho |
| | 12. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

O tabagismo é hoje um dos principais problemas de saúde pública, sendo a segunda causa de morte no mundo. Embora alguns aspectos científicos ainda possam ser estudados, a relação causa e efeito entre o tabaco e várias moléstias já está plenamente demonstrada. Atualmente estima-se existir no mundo 1,3 bilhão de fumantes, consumindo cerca de 5,5 trilhões de cigarros anualmente, praticamente 1.000 cigarros por habitante do mundo. São fumados diariamente 15 bilhões de cigarros. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, atualmente, ocorrem cinco milhões de óbitos devido ao consumo de tabaco, um milhão deles nas Américas. Se a situação não se reverter, no ano 2020, as mortes por doenças relacionadas ao tabaco poderão alcançar 10 milhões/ano, totalizando mais mortes no mundo do que AIDS, tuberculose, mortalidade materna, acidentes de trânsito, suicídios e homicídios juntos.

No Brasil, são 25 milhões de fumantes acima de 15 anos de idade. Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que o tabaco seja responsável pela morte anual de 200 mil brasileiros, cerca de 20 mortes por hora. Em 1989, a prevalência do tabagismo no Brasil era de 32% e de acordo com o último inquérito domiciliar, realizado em 2003, este percentual foi reduzido para 18,8%. Atribui-se este comportamento a medidas restritivas da publicidade e venda de produtos derivados do tabaco, assim como ao maior esclarecimento dos danos que o consumo de tabaco traz à saúde.

Apesar da redução na prevalência do tabagismo mundialmente, o número absoluto de tabagistas aumenta a cada ano. Mais pessoas estão fumando e consumindo cada vez mais cigarros. A estimativa de redução do fumo entre os homens adultos não é acompanhado pelo aumento do consumo entre as mulheres e os jovens.

A morbidade entre os fumantes também é grande, em 2001 os fumantes norte-americanos ficaram doentes 6,16 dias por ano, comparados com 3,86 dias dos não fumantes. O tabaco é responsável por 90% dos casos de câncer de pulmão, 75% dos casos de bronquite crônica e enfisema e 25% dos casos de infarto do miocárdio.

Os efeitos do tabagismo não se restringem à saúde dos indivíduos e à gestão financeira dos sistemas de saúde, mas apresenta repercussão em diversos setores. Todos os anos ocorrem cerca de um milhão de incêndios iniciados por crianças usando isqueiros de cigarros. O fumo diminui a produtividade dos trabalhadores, leva a maior absenteísmo, ocorrência de acidentes e conseqüentes despesas.

Em recente pesquisa publicada na revista *The Lancet*, o tabaco foi classificado como a nona droga mais perigosa, sendo mais perigoso que drogas de uso ilícito como a maconha, solventes, LSD e ecstasy. Tal estudo buscou desenvolver uma escala de danos das drogas de abuso, levando em consideração os danos físicos, tendência a induzir dependência e danos sociais.

Por outro lado, a indústria do tabaco apresenta-se com grande poder, mantendo e promovendo o tabagismo, considerado uma epidemia mundial. A indústria colabora em campanhas políticas e organizações cívicas, educacionais e de caridade em todo o mundo, além de ser responsável por boa parcela dos dividendos econômicos dos países produtores, através da arrecadação de impostos e manutenção de empregos aos trabalhadores dessa indústria. Desta forma, em toda luta para o controle do tabaco esses argumentos apresentam grande peso.

2. FARMACOBOTÂNICA

O tabaco é uma planta da família das Solanáceas da qual existem diversas variedades; a principal é a *Nicotiana tabacum* L., que é uma planta anual medindo de 1 a 2 metros de altura, de caule grosso, cilíndrico e aveludado. Apresenta folhas grandes (cerca de 50 cm de comprimento por 15 cm de largura) e macias, de cor verde pálido, alternadas, sésseis, geralmente ovado-lanceoladas, acuminadas, com nervuras salientes na página inferior. As folhas mais próximas do caule são amplexicaules. As flores, bonitas, de cor rosada ou amarelada, são dispostas em panículas terminais e apresentam cálice pequeno, ovóide, de 5 sépalas agudas, corola funiliforme, com 5 lóbulos róseos. O fruto é uma cápsula ovóide com deiscência valvar, que contém numerosas sementes pequenas e rugosas, de cor parda. É cultivada em diversos países.

O principal princípio ativo é a nicotina, um alcalóide isolado em estado puro em 1928 por Ponselt e Reiman. A nicotina é uma base volátil e incolor com estrutura pirrolidinica. Apresenta-se como um líquido oleaginoso de cor pardo escura em presença do ar, devido à oxidação, e de odor característico. Solúvel em água e muito solúvel em solventes orgânicos, sobretudo no álcool e no éter que a extrai de suas soluções alcalinas. A nicotina também é utilizada como inseticida na agricultura. É absorvida facilmente por vias oral, pulmonar e dérmica.

3. COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO TABACO

Dependendo de sua região de cultivo, do solo, da secagem e do armazenamento, a folha do tabaco pode

conter cerca de 500 constituintes e quando queimada já foram isolados 4.720.

A fumaça do cigarro é resultante da combustão incompleta do tabaco, a combustão completa só se realiza na brasa, onde a temperatura chega a 850°C.

Durante a combustão ocorrem simultaneamente três tipos de reação: pirólise, pirossíntese e destilação. Na pirólise (decomposição térmica) as substâncias orgânicas do tabaco são fracionadas em pequenas moléculas devido à alta temperatura, oxigenação do fogo e atmosfera rica em hidrogênio. Na pirossíntese (síntese pelo calor), os elementos fracionados na pirólise se recombinaem em novos componentes originalmente não existentes no tabaco. Pelo alto aquecimento na ponta do cigarro, algumas substâncias são destiladas como, por exemplo, nicotina.

A composição química da fumaça depende da qualidade do tabaco, de como é embalado, das características do filtro e do papel, da temperatura em que é queimado e da maneira de fumar. No entanto, duas fases fundamentais podem ser diferenciadas: a gasosa e a particulada (Tabela 1). As substâncias se distribuem nessas fases segundo suas propriedades físico-químicas. A corrente primária é formada quando o fumante traga o cigarro e é produzida a altas temperaturas. Essa é a fonte predominante de exposição dos fumantes ativos. A corrente secundária é produzida a temperaturas mais baixas, durante a queima lenta do cigarro, entre as tragadas, e é responsável pelo principal acometimento durante o uso passivo.

Tabela 1. Constituintes mais importantes da fumaça do tabaco.

Constituinte	Concentração/cigarro
<i>fase gasosa</i>	
monóxido de carbono	17 mg
amônia	60 µg
acroleína	70 µg
acetaldeído	800 µg
dimetilnitrosamina	13 ng
acetonitrila	123 µg
ácido cianídrico	110 µg
<i>fase particulada</i>	
nicotina	1,5 mg
fenol	85 µg
cresóis (3 compostos)	70 µg
benzo(a)pireno	20 ng
benzo(a)antraceno	40 ng
nitrosonornicotina	250 ng
nitrosoanatabina	1,5 µg
cádmio	0,1 µg

A fase gasosa é composta de gases e vapores formados na pirólise e pirossíntese. Os mais importantes constituintes desta fase, sob o ponto de vista toxicológico, são: monóxido de carbono, óxido de nitrogênio, amônia, aldeídos (acroleína, acetaldeído), nitrosaminas voláteis (metilnitrosamina, dimetilnitrosamina) e nitrilas (ácido cianídrico, acetonitrila).

A fase particulada, também chamada de condensado, é constituída de um aerossol contendo substâncias voláteis incluídas na fase de dispersão, cerca de 109 a 5 x 109 partículas por ml de fumaça, cujo tamanho varia de 0,1 a 0,8 µm. Os filtros dos cigarros geralmente retêm 99% das partículas com diâmetro igual ou superior a 0,3 µm. Ao fumar um cigarro, um indivíduo absorve aproximadamente 1.012 partículas, as mais altas concentrações de poluentes urbanos não ultrapassam a 106 partículas por ml. Os constituintes mais importantes desta fase são: alcatrão, nicotina e água. O alcatrão é tudo o que resta depois de extraídas a nicotina e a umidade, sendo constituído principalmente por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, alguns dos quais são carcinogênicos comprovados como o benzopireno. O alcatrão contém ainda vários outros compostos como fenóis, cresóis, nitrosaminas não voláteis (N-nitrosonornicotina, N-nitrosoanatabina), íons metálicos (ferro, cádmio, manganês, zinco) e compostos radioativos (polônio 210).

Algumas substâncias são adicionadas ao tabaco para melhorar suas características organolépticas, como agentes umectantes, flavorizantes e aglutinantes. Outros compostos também podem aparecer no tabaco, resultante da contaminação do mesmo, como praguicidas e fertilizantes.

4. FORMAS DE USO DO TABACO

As modalidades mais comuns do uso do tabaco são:

Cigarro: constituído de pequena porção de tabaco picado (1 mm de diâmetro) enrolado em papel muito fino, podendo também ser confeccionado com palha de milho; neste caso é comumente conhecido como cigarro de palha, cigarro crioulo ou palheiro.

Charuto: preparado com folhas curadas, envolvidas em uma folha seca em diversas formas e tamanhos e recebe diferentes nomes, como *cheroot* e *chuta*, na Índia, *khi yo muan* e *tra kai*, em regiões da Tailândia. Nessas preparações tradicionais usam-se variedades orientais ou locais de tabaco e o fumo produzido é muito intenso, com alto teor de alcatrão, nicotina e monóxido de carbono.

Bidi (beedi, biri): consiste de copos ou pós de tabaco ligeiramente prensados e envoltos em folha seca de *tendu* ou *temburni*; é comum em toda a Ásia sul oriental.

Cachimbo: é o dispositivo mais antigo que se conhece para fumar, usado em quase todos os países e suas formas e nomes são inumeráveis, consiste de um aparelho para fumar composto de um forninho, onde se deposita o tabaco e de um tubo por onde se aspira o fumo (fumaça).

Rapé: é o tabaco seco reduzido a pó fino que se inala ou tabaco úmido e grosso que se retém na boca.

Tabaco de mascar: dependendo da região, o tabaco para mascar vai acompanhado com outros materiais como cal apagada, mentol, cravo e canela.

O cigarro é a principal forma de uso do tabaco em todo o mundo. Porém, em alguns países predominam ainda hoje outros usos tradicionais, sobretudo nas comunidades rurais e afastadas dos grandes centros. O cigarro começou a ser industrializado por volta de 1840. Inicialmente era enrolado à mão e em 1850 essa operação tornou-se mecanizada. Decoufflé, na França, em 1880, aperfeiçoou uma máquina de elevada produção. As máquinas em uso hoje chegam a produzir 16 mil cigarros por minuto. A indústria de cigarro é muito poderosa e influente na maioria dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, alimentando um comércio intenso. Os cigarros são classificados de diversas maneiras, de acordo com o conteúdo de alcatrão e nicotina, aroma, cor, procedência do tabaco, comprimento da coluna e se dispõe de filtro ou não. É bastante comum os organismos de saúde, nacional e internacional, recomendarem anúncios nos pacotes de cigarros, advertindo sobre o perigo do tabaco para a saúde.

Entre os fumantes de cigarro podem-se observar os seguintes tipos:

Fumante ocasional: fuma de um a dois cigarros por dia, não dependente do tabaco, e no qual se torna difícil demonstrar a nocividade desse uso a longo prazo.

Fumante regular: fuma menos de 10 cigarros por dia, não dependente e não tem necessidade de aumentar o número de cigarros.

Fumante dependente: fuma mais de 20 cigarros por dia, de risco muito alto, que se torna pouco a pouco verdadeiro dependente.

Distingue-se o fumante de cigarros do fumante do cachimbo ou de charutos. Comumente, o fumante de cachimbo ou de charuto é pouco numeroso (menos de 5%), muitas vezes mais dependente do ritual do que do tabaco.

5. FARMACOCINÉTICA DA NICOTINA

A nicotina é, em termos farmacológicos, o ingrediente mais ativo da fumaça do cigarro e um dos agentes tóxicos mais potentes e rapidamente fatais que se conhece. A dose letal média para o homem situa-se entre 40 a 60 mg. Doses de 4 mg já determinam sintomatologia grave e a DL50, para rato, via oral, situa-se entre 50 e 60 mg/kg.

O fumo de um ou dois cigarros (aproximadamente 0,3 a 1 mg de nicotina) geralmente provoca um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial e um leve aumento da frequência respiratória. A temperatura da pele e a irrigação sanguínea cutânea diminuem. A secreção de vasopressina é estimulada com conseqüente supressão da diurese. Há uma tendência a um aumento da glicemia, principalmente quando o fumante está com fome. Os efeitos sobre o humor são de difícil mensuração, alguns indivíduos se sentem estimulados, ao passo que outros relatam sedação. Todos esses efeitos tendem a ser qualitativamente semelhantes, seja em indivíduo tabagista ou não.

5.1. Vias de introdução e absorção

As principais vias de introdução da nicotina são a oral e a pulmonar.

A nicotina está na forma protonada na fumaça do charuto e cachimbo, porque esta é alcalina (pH 8,5), sendo, portanto, rapidamente absorvida na mucosa bucal. Contudo, como a fumaça do cigarro tem um caráter um tanto ácido (pH 5,5), a nicotina se encontra na forma não protonada, não sendo bem absorvida pela mucosa bucal e sim pelos alvéolos pulmonares.

Essa diferença de pH entre os fumos, portanto de local de absorção, pode explicar por que a incidência de câncer na cavidade bucal é maior nos fumantes de charuto e cachimbo, que não têm tanta necessidade de tragar para sentir os efeitos da nicotina, a incidência de câncer pulmonar é maior entre os fumantes de cigarro.

Após administração oral, a nicotina é fracamente absorvida no estômago, por se encontrar na forma protonada na acidez gástrica. É melhor absorvida no intestino devido ao meio alcalino e a maior superfície de contato. A biodisponibilidade oral da nicotina é baixa, ou seja, 25 a 30% da quantidade ingerida

alcança a circulação sistêmica porque é extensa a biotransformação hepática decorrente da primeira passagem pelo fígado.

Ao fumar um cigarro de tabaco, o fumante inala apenas 20 a 25% da quantidade total de nicotina, por meio da corrente primária; a porção restante é destruída pela pirólise e perdida na corrente secundária. Desta quantidade tragada, 90% são absorvidos. Como a absorção pulmonar é muito rápida, a concentração plasmática da nicotina aumenta progressivamente, atingindo um valor máximo dentro de 10 minutos.

5.2. Distribuição, biotransformação e excreção

A nicotina é pouco ligada às proteínas plasmáticas, sendo rápida e amplamente distribuída aos órgãos e tecidos do organismo. Atravessa a barreira placentária e é secretada no leite materno. É biotransformada principalmente no fígado (80 a 90%), sendo de aproximadamente duas horas sua meia-vida biológica para o tabagista crônico. Sofre oxidação na posição 5 do anel pirrolidínico, gerando seu principal produto de biotransformação, a cotinina. Calcula-se que 86% da nicotina absorvida sejam biotransformados à cotinina, cuja meia-vida biológica é mais demorada e constitui um parâmetro mais adequado na avaliação do consumo total do que a própria nicotina.

A nicotina é excretada inalterada na urina de uma maneira dependente de pH. Quando o pH urinário é menor que 5, cerca de 23% da nicotina são excretados inalterados, em pH maior que 7, este valor decai para 7%. Experimentos mostram que a acidificação da urina aumenta o consumo de cigarros de tabaco em seres humanos e a auto-administração de nicotina em ratos.

6. PRINCIPAIS EFEITOS TÓXICOS DO TABAGISMO

O primeiro estudo a demonstrar uma clara relação entre o hábito de fumar e a incidência de câncer de pulmão data de 1950. Na época, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão na Inglaterra cresciam e a etiologia desta doença não era definida, tendo como causas possíveis a poluição atmosférica ou o tabagismo.

Diversos estudos clínicos, epidemiológicos e de laboratório têm demonstrado claramente que o consumo de tabaco é um fator etiológico importante em diversas enfermidades incapacitantes e inclusive mortais, em particular a isquemia cardíaca, o câncer de pulmão, a bronquite crônica e o enfisema. No entanto, a demonstração da relação causa/efeito tem sido muito

difícil, pois os efeitos nocivos do consumo de tabaco à saúde só começam a manifestar-se ao longo de vários anos e, por conseguinte, nem sempre são relacionados com o hábito de fumar. Os principais efeitos do tabagismo ativo estão resumidos na Tabela 2.

Os principais riscos à saúde são: coronariopatias e outras formas de doenças vasculares, bronquite crônica e enfisema, câncer e efeitos nocivos na gravidez. As principais substâncias químicas isoladas da fumaça e relacionadas a esses efeitos nocivos podem ser classificadas em quatro grupos essenciais: nicotina, monóxido de carbono, substâncias irritantes da mucosa respiratória e compostos com ação cancerígena.

Também há evidências suficientes para afirmar que o tabagismo produz danos em todos os órgãos do corpo, causando muitas doenças e reduzindo a qualidade de vida do fumante, assim como parar de fumar leva a benefícios a curto e longo prazo, reduzindo riscos de doenças tabaco-relacionadas e melhorando a saúde em geral. Por exemplo, pacientes tabagistas que tiveram infarto do miocárdio, ao cessar o hábito de fumar reduzem o risco de mortalidade em 36%, comparados com pacientes que continuaram a fumar.

6.1. Coronariopatias e outras formas de doença vasculares

Vários estudos sugerem que a nicotina é a principal responsável pelo efeito adverso do tabagismo sobre a incidência das doenças cardiovasculares. Um outro elemento pode ser o monóxido de carbono.

Nicotina: os sintomas mais comuns são de natureza cardiovascular. Há um aumento significativo das concentrações de epinefrina, norepinefrina (liberadas tanto pelas adrenais quanto pelos axônios adrenérgicos), elevação da frequência cardíaca, da pressão arterial e vasoconstrição, especialmente dos capilares. As catecolaminas liberadas agem como mediadoras no aumento de ácidos graxos livres no soro. Experimentalmente, verificou-se que a ação do colesterol na aterosclerose é reforçada apreciavelmente com a associação de nicotina.

Monóxido de carbono: o monóxido de carbono (CO) é resultado da combustão incompleta de matéria orgânica. Qualquer fator que interfira na combustão completa do tabaco irá influenciar na concentração do CO gerado. Por exemplo, a temperatura de queima do tabaco de cachimbo e charuto é menor que a do cigarro, acarretando uma concentração de CO de 2 a 3 vezes maior; ademais, quanto mais poroso for o papel que envolve um cigarro, menos CO será gerado, devido à maior entrada de oxigênio.

Tabela 2. Conclusões baseadas em evidências científicas sobre efeitos do tabagismo ativo.**1. Evidências suficientes para inferir relação causal entre tabaco e os desfechos**

<i>Câncer</i>	
Câncer de bexiga	Câncer de laringe
Câncer da cavidade oral e faringe	Câncer de pâncreas
Câncer da cérvix uterina	Câncer de pulmão
Câncer de esôfago	Câncer renal
Câncer de estômago	Leucemia mielóide aguda
<i>Doenças cardiovasculares</i>	
Aneurisma aórtico abdominal	
Aterosclerose	
Acidente vascular cerebral	
Infarto do miocárdio	
<i>Efeitos respiratórios</i>	
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DOPC)	
Pneumonia	
Efeitos pulmonares <i>in utero</i> (tabagismo maternal durante a gestação)	
Efeitos respiratórios na infância e adolescência (amadurecimento pulmonar deficiente; declínio precoce da função pulmonar no final da adolescência e início da idade adulta; sintomas pulmonares: tosse, catarro, secreções nas vias aéreas)	
Efeitos respiratórios nos adultos (declínio precoce da função pulmonar e aceleração do declínio relacionado à idade; sintomas pulmonares: tosse, catarro, secreções nas vias aéreas; pobre controle de asma)	
<i>Efeitos na reprodução</i>	
Síndrome da morte súbita infantil durante e após a gestação	
Diminuição da fertilidade em mulheres	
Baixo peso ao nascer	
Complicações na gravidez (placenta prévia/ baixa, descolamento da placenta, parto prematuro e redução da gestação)	
<i>Outros efeitos</i>	
Gatarata nuclear	
Diminuição da qualidade de vida/ aumento da morbidade (indicada por aumento do absenteísmo no trabalho e maior procura do serviço de saúde)	
Maior risco de desfecho cirúrgico adverso relacionado à cicatrização e complicações respiratórias	
Fratura de quadril	
Diminuição da densidade óssea em mulheres menopausadas	
Úlcera péptica em pessoas <i>Helicobacter pylori</i> positivo	

2. Evidências sugestivas, mas insuficientes para inferir relação causal entre tabaco e os desfechos

<i>Câncer</i>	
Pólipo adenomatoso colorretal e câncer colorretal	
Câncer de fígado	
<i>Efeitos respiratórios</i>	
Infecções respiratórias agudas em pessoas com DPOC pré-existente	
Aumento da frequência de doenças pulmonares infecciosas na infância (tabagismo maternal durante a gestação)	
Maior risco de insuficiência respiratória na infância (tabagismo maternal durante a gestação)	
Maior hiper-responsividade brônquica inespecífica	
Redução do risco de tosse e hipersecreção de muco por consumo de cigarros com menor nível de alcatrão	
<i>Efeitos na reprodução</i>	
Gravidez ectópica	
Aborto espontâneo	
Outros efeitos	
Fissura palatal	
Disfunção erétil	
Oftalmopatia associada à doença de Graves	

3. Evidências inadequadas para inferir presença ou ausência de relação causal entre tabaco e os desfechos*Efeitos respiratórios*

Asma em adultos

Fibrose pulmonar idiopática

Redução da mortalidade em pacientes com DPOC por consumo de cigarros com menor nível de alcatrão

Efeitos reprodutivos

Qualidade de espermatozoides

Malformações congênitas em geral

Crescimento físico e desenvolvimento neurocognitivo de crianças

Outros efeitos

Câncer de ovário

Cáries dentárias

Glaucoma

4. Evidências sugestivas de nenhuma relação causal entre tabaco e os desfechos

Câncer de próstata (apesar da mortalidade ser maior em pacientes com câncer de próstata, fumantes do que não fumantes)

Câncer de cérebro em homens e mulheres

Câncer de mama

Instalação ou progressão de retinopatias em pessoas com diabetes

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2004.

Pela sua alta afinidade pela hemoglobina, o CO reduz a disponibilidade do oxigênio ao organismo, sobretudo no coração, o que é importante para o desencadeamento de cardiopatia isquêmica.

Com o bloqueio da hemoglobina, sob a forma de carboxiemoglobina, ocorrem quedas das taxas de saturação do oxigênio. Nos indivíduos que fumam 5 a 20 cigarros por dia, a taxa de carboxiemoglobina é de 4 a 7% e naqueles que fumam mais de 25 cigarros, de 8 a 15%. Tabagistas imoderados têm permanentemente 10 a 20% de carboxiemoglobinemia; avaliações estatísticas revelam que indivíduos com índices acima de 5% correm 5 a 20 vezes maior risco de aterosclerose que outros do mesmo sexo e idade, cujas concentrações são inferiores a 3%.

Há uma forte evidência de que a ação sinérgica da nicotina e do monóxido de carbono favorece a adesão plaquetária e a trombose. Os efeitos cardiovasculares provocados pela nicotina aumentam a demanda de oxigênio pelo miocárdio. Porém, as altas taxas de carboxiemoglobinemia dos que consomem muitos cigarros diários podem, em certos casos, reduzir a ponto crítico a oxigenação do músculo cardíaco se este já está isquêmico.

Esses fatores contribuem para explicar a maior frequência da esclerose, isquemia e trombose coronarianas em fumantes e por que neles, epidemiologicamente, se verifica maior proporção de óbitos por essas causas.

6.2. Bronquite crônica e enfisema

As substâncias irritantes (principalmente as hidrossolúveis como a acroleína, fenóis, cresóis e ácidos orgânicos) inibem os movimentos ciliares do epitélio brônquico, cuja função é expulsar para o exterior as impurezas inaladas. A contínua agressão ao epitélio brônquico com o acúmulo de secreções e bactérias não removidas pela paralisação ciliar e à deficiência fagocitária dos macrófagos leva à inflamação e por fim à infecção bronquiolar e bronquial (bronquiolite e bronquite). Estabelecida a bronquite, o processo inflamatório se propaga para o interstício pulmonar, levando à fibrose do parênquima e dos vasos, sobretudo das arteríolas e capilares. A inflamação da mucosa brônquica, a fibrose peribrônquica e a hipersecreção de muco, diminuem a luz dos brônquios finos; na inspiração, o ar consegue entrar nos alvéolos, mas, na expiração, os bronquíolos se fecham totalmente. Estabelece-se então, um mecanismo de válvula que distende os alvéolos, rompendo-os e conduzindo ao enfisema. O aporte de oxigênio é, portanto, deficiente, somado à já baixa saturação desse gás devido à formação da carboxiemoglobina. A bronquite e o enfisema, tão comuns nos tabagistas, estabelecem, pois, uma dupla insuficiência, respiratória e cardíaca.

6.3. Câncer

O potencial carcinogênico do cigarro é, certamente, um dos seus mais importantes aspectos mórbidos.

dos estudados. O câncer do pulmão contribui para aproximadamente metade do total de mortes por esta moléstia e estima-se que cerca de 90% são causados por tabagismo.

O fumo contém cerca de 80 substâncias cancerígenas, entre as quais se destacam os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (em especial o benzopireno) e nitrosaminas (voláteis e não voláteis).

Em ambientes poluídos, a inalação da fumaça do cigarro atua como veículo de partículas dispersas no ar. Os trabalhadores expostos à poeira de carvão, sílica, madeira e cana-de-açúcar e a produtos derivados do algodão e de grãos vegetais, apresentam risco muito maior de câncer de pulmão, se também são fumantes. Os fumantes que trabalham com asbestos ou que se expõem à radiação ionizante têm risco 10 vezes maior de desenvolverem câncer pulmonar do que os não-fumantes.

O uso concomitante de álcool e tabaco aumenta mais o risco de câncer da cavidade bucal, faringe supraglótica e esôfago. O sinergismo da ação carcinogênica do fumo e do álcool foi estudado no Brasil, ficando demonstrado que o risco de câncer de boca aumenta mais de 25 vezes, quando o alcoolismo e o tabagismo são associados, sendo diretamente proporcional ao número de cigarros e ao volume de álcool consumidos.

Dois aspectos merecem ser enfatizados: primeiro, o tabaco tem ação carcinogênica sob qualquer forma de utilização, aspirado, mascado ou tragado (ou seja, por meio da utilização de cigarros, charutos, cachimbos ou rapé). Segundo, o tabaco e os produtos da sua combustão ou resultantes de sua biotransformação exercem ação carcinogênica em outros órgãos, além do pulmão, sendo o tabagismo também importante fator de risco de câncer na cavidade bucal, faringe, laringe, esôfago, estômago, rim, pâncreas, bexiga e cérvix uterina.

6.4. Efeitos nocivos na gravidez

Os estudos recentes das provas relativas aos efeitos do tabaco no feto durante a gravidez mostram claramente a sua nocividade. Há deficiência ponderal dos recém-nascidos de mães que fumam durante a gravidez, que resulta de uma taxa de crescimento retardada. Este efeito se deve ao elevado nível de carboxiemoglobina no sangue fetal, relativamente maior que no sangue periférico da mãe, quando se fazem as dosagens ao mesmo tempo.

Há estudos que mostram claramente aumento da mortalidade perinatal significativamente mais elevada quando se compara gestantes fumantes e não fumantes e este risco aumenta consideravelmente

quando na presença de outras doenças. Outros efeitos nocivos podem ocorrer: aborto, placenta prévia, deslocamento de placenta e síndrome da morte súbita infantil durante e após a gestação.

6.5. Indução enzimática

Os fumantes biotransformam diversos fármacos mais rapidamente do que os não fumantes, provavelmente em consequência da indução de enzimas da mucosa intestinal e do fígado pelos hidrocarbonetos da fumaça do tabaco. Os constituintes do tabaco, representado principalmente pelo benzopireno, induzem a isoenzima 1A2 (CYP1A2), do citocromo P-450. Dentre os fármacos afetados encontram-se antipirina, cafeína, fenacetina, imipramina, propranolol, teofilina e warfarina. A indutibilidade decresce com a idade, isto é maior nos jovens e nos de meia idade, e menor nos idosos. Se o paciente deixa de fumar, a meia-vida dos fármacos retorna ao normal durante o período de semanas ou meses.

7. TOLERÂNCIA

A tolerância farmacodinâmica se desenvolve para alguns efeitos da nicotina como, por exemplo, tonturas, náuseas, vômitos, sudorese e hipotensão, observados em quem inicia o hábito de fumar. No caso específico de nicotina, parte desta tolerância se perde durante a noite e é rapidamente recuperada quando começa a fumar no dia seguinte. Assim, o primeiro cigarro do dia produz uma resposta cardiovascular e subjetiva maior do que os que se seguem. Mesmo o fumante crônico pode apresentar, no primeiro cigarro do dia, aumento da pressão arterial, da frequência do pulso, tremor nas mãos, baixa da temperatura da pele e aumento da concentração plasmática de alguns hormônios. À medida que os cigarros são fumados ao longo do dia, os efeitos tornam-se cada vez menores. Repetidas injeções de nicotina produzem efeitos psicológicos progressivamente menores em pessoas que se submetem a testes.

Embora os fumantes pareçam biotransformar a nicotina mais rapidamente que os não-fumantes, é provável que a tolerância se deva basicamente a alterações farmacodinâmicas dos receptores nicotínicos, e não pelas alterações farmacocinéticas do fármaco.

8. DEPENDÊNCIA

Está comprovado que a nicotina é responsável pela dependência ao tabaco.

A nicotina liberada, ao fumar um cigarro, induz ao mesmo tipo de dependência que os outros fárma-

cos psicoativos. Isso significa que a nicotina cumpre os critérios de produzir efeitos euforizantes e é o agente reforçador da dependência ao tabaco. Embora alcance o cérebro sete segundos após a inalação da fumaça, tem um potencial de reforço menor do que a anfetamina ou a cocaína.

Um dos problemas para saber como atua a nicotina como fármaco psicoativo é o escasso conhecimento de seus efeitos subjetivos; estes são muito menos psicoativos que os produzidos pelos outros fármacos. Sabe-se que ela é um agonista do receptor nicotínico da acetilcolina no sistema nervoso periférico e central.

A ação estimulante central da nicotina parece ser mediada pelos neurônios noradrenérgicos procedentes do *locus ceruleo* e pelos neurônios dopaminérgicos da área tegumentar ventral. O *locus ceruleo* exerce um papel crucial no estado de vigília e no despertar, nas reações relacionadas com o estresse e na atividade psicossomática. A administração tanto aguda quanto crônica induz a atuação dessa região cerebral.

A ação da nicotina sobre a área tegumentar ventral produz uma estimulação motora e um aumento da liberação de dopamina no *núcleo accumbens*. Essa capacidade de aumentar os níveis extracelulares de dopamina é uma característica que a nicotina compartilha com os outros fármacos psicoativos como a cocaína, os opiáceos e o álcool e está relacionada com os sistemas de reforço. Isto explica a conduta de busca associada aos consumidores de tabaco, apesar do conhecimento do perigo associado ao seu uso.

Segundo a OMS, a dependência à nicotina, semelhante a outras formas de farmacodependência, "é um transtorno progressivo crônico e recorrente e a gravidade dos transtornos varia e pode chegar a comportamentos de forte resistência a mudanças".

9. SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Durante algum tempo houve dúvida sobre a síndrome de abstinência ocasionada pela nicotina. Atualmente sabe-se que a interrupção brusca do uso crônico do tabaco pode ser seguida de uma síndrome de abstinência que varia em intensidade de um indivíduo para outro. As principais manifestações clínicas que se observam são: transtornos do sono (sonolência, insônia), náusea, irritabilidade, fadiga, cefaléia, ansiedade, dificuldade na concentração e na coordenação psicomotora, ganho de peso e redução da frequência cardíaca e da pressão arterial, com aumento do fluxo sanguíneo periférico. Tem início imediato, em geral nas primeiras 24 horas, podendo durar vários meses.

Reduções tanto do desempenho psicomotor como em testes de vigilância, com aumento da hostilidade, são detectáveis em poucas horas. O ganho do peso é um achado comum devido à maior atividade de uma lipase lipoprotéica. Aumentam a tosse e as dificuldades respiratórias e, após um período de semanas ou meses, a aceleração na biotransformação de outras substâncias induzidas pelo fumo aproxima-se dos valores médios encontrados em não-fumantes.

A administração intravenosa de nicotina praticamente suprime a síndrome de abstinência e abole a vontade de fumar.

Diversos autores admitem que a dificuldade para o fumante abandonar o hábito de fumar deve-se aos efeitos experimentados pela abstinência. Além disso, certos indivíduos podem experimentar um aumento considerável de peso ao deixar de fumar e se utilizam desse motivo para voltar a fumar outra vez. Dessa maneira, o alívio de um estado desagradável e não mais a busca de um prazer, torna-se o principal motivo para continuar a fumar.

10. EXPOSIÇÃO INVOLUNTÁRIA À FUMAÇA DO TABACO

O tabaco oferece risco não só para o fumante, mas também para os não-fumantes que ficam expostos passivamente à fumaça. O tabagismo involuntário, também conhecido como tabagismo passivo ou inalação da fumaça de tabaco ambiental, é motivo de grande preocupação devido aos seus efeitos nocivos para a saúde (Tabela 3).

A fumaça do tabaco ambiente é composta da corrente principal inalada (e depois exalada) pelo tabagista e a corrente secundária, que é aquela que se exala da ponta de ignição do cigarro para a atmosfera. A corrente secundária contém cinco vezes mais benzopireno e quarenta e seis vezes mais amônia comparada com a principal.

A nicotina, o monóxido de carbono, a acroleína, o formaldeído e certas substâncias cancerígenas, como o benzopireno, as nitrosaminas e os alfa-emissores do polônio 210, além de outras substâncias tóxicas, são detectadas em concentrações significativas na atmosfera de ambientes contaminados pela fumaça de cigarro. Desse modo, o fumante passivo exposto à fumaça de cigarro em ambientes fechados e mal ventilados pode expor-se às concentrações perigosas de certos agentes tóxicos. Pode-se produzir sobretudo concentrações de monóxido de carbono superiores aos níveis que se consideram suportáveis no ambiente de trabalho.

A exposição ao fumo de tabaco ambiente agrava os riscos de enfermidades para os não-fumantes,

principalmente em indivíduos asmáticos e naqueles suscetíveis como, por exemplo, os alérgicos. Além dos efeitos agudos de irritação dos olhos e garganta, o tabagismo passivo prejudica os tecidos respiratórios e agrava o risco de câncer pulmonar e enfermidades cardiovasculares dos não-fumantes.

As crianças são particularmente vulneráveis ao efeito nocivo do tabagismo involuntário, principalmente as que estão constantemente expostas à fumaça

de tabaco, mais propícias a desenvolver diversos problemas de saúde nos primeiros anos de vida. Os filhos de pais fumantes estão mais expostos às enfermidades torácicas do que aqueles de pais não-fumantes.

Atualmente, sabe-se que o tabagismo dos pais suscita um aumento das infecções nas vias respiratórias superiores e inferiores de seus filhos. Outros estudos indicam que a supuração crônica da orelha média nas crianças está relacionada ao tabagismo dos pais.

Tabela 3. Conclusões baseadas em evidências científicas sobre efeitos do tabagismo passivo.

1. Evidências suficientes para inferir relação causal entre tabaco e os desfechos

Doenças cardiovasculares

Infarto do miocárdio
Efeito pró-trombótico
Disfunção das células endoteliais
Aterosclerose em modelos animais

Efeitos respiratórios

Doenças do trato respiratório inferior em crianças
Doenças respiratórias congestivas em crianças
Eventos adversos na função pulmonar persistentes na infância (tabagismo materno durante a gestação)
Baixo nível de função pulmonar na infância (exposição ao tabagismo involuntário após nascer)
Enjôo por odores e irritação nasal

Outros efeitos

Câncer de pulmão
Doenças da orelha média em crianças, incluindo otite média aguda e recorrente e supuração crônica da orelha média
Significante aumento nos níveis urinários do metabólito do carcinógeno de pulmão tabaco-específico
Síndrome da Morte Súbita Infantil (exposição involuntária no período pré e pós-natal)
Pequena redução do peso ao nascer

2. Evidências sugestivas mas insuficientes para inferir relação causal entre tabaco e os desfechos

Câncer

Câncer infantil (exposição involuntária pré e pós-natal)
Leucemia e linfomas (exposição involuntária pré e pós-natal)
Tumor cerebral infantil (exposição involuntária pré e pós-natal)
Câncer de mama
Câncer dos sinus nasais

Efeitos respiratórios

Asma em crianças expostas involuntariamente ao tabagismo dos pais
Irritação nasal em pessoas com alergia nasal e histórico de doenças respiratórias
Sintomas respiratórios agudos incluindo tosse, catarro, secreções nas vias aéreas e dificuldade respiratória em pacientes asmáticos e pessoas saudáveis
Sintomas respiratórios crônicos
Declínio da função pulmonar em pacientes asmáticos
Declínio da função pulmonar em pessoas saudáveis, cronicamente expostas
Asma em adultos
Piora do controle da asma
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Outros efeitos

Parto prematuro
Acidente Vascular Cerebral

3. Evidências inadequadas para inferir presença ou ausência de relação causal entre tabaco e os desfechos*Câncer*

Câncer infantil (exposição involuntária materna durante a gestação e exposição involuntária infantil)
 Carcinoma nasofaríngeo
 Câncer da cérvix uterina

Efeitos respiratórios

Declínio agudo da função pulmonar em pacientes saudáveis
 Aceleração do declínio da função pulmonar em pacientes saudáveis
 Morbidade em pessoas com DPOC

Efeitos reprodutivos

Fertilidade ou fecundidade masculina e feminina
 Malformações congênitas (exposição involuntária materna durante a gestação)
 Aborto espontâneo
 Mortalidade neonatal (exposição involuntária materna durante a gestação)

Outros efeitos

Distúrbios comportamentais infantis
 Efeitos na cognição, altura e peso de crianças
 Atoxia em crianças (hipersensibilidade mediada por Imunoglobulina E)

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2006.

Outras conclusões baseadas em evidências incluem a incapacidade dos sistemas convencionais de aquecimento, ventilação e ar condicionados de controlar a exposição ao tabagismo involuntário, além de poder distribuir em todo um prédio a fumaça de tabaco. Um grande número de pessoas ainda é exposta ao tabagismo passivo, e esta exposição tende a ser maior entre pessoas de baixa renda. Os locais mais frequentes são a residência e o ambiente de trabalho, sendo também comum a exposição em restaurantes, bares, cassinos, casas de jogos e veículos.

- Alguns agentes tóxicos presentes no fumo do tabaco podem também estar no ambiente de trabalho, tornando mais intensa a exposição;
- O fumo do tabaco pode ter uma ação sinérgica com outros agentes tóxicos;
- Fumar no ambiente de trabalho pode causar acidentes (incêndios e explosões);
- Tabagismo associado à exposição ocupacional pode levar a um efeito cumulativo ao feto e à mãe durante a gestação.

11. TABAGISMO NO AMBIENTE DE TRABALHO

Nos últimos anos, tem-se dado muita atenção ao tabagismo no local de trabalho. Além dos efeitos diretos na saúde, o tabaco pode atuar de maneira combinada com materiais perigosos presentes no ambiente de trabalho. Os fumantes produzem menos, têm menor capacidade de concentração, adoece com mais frequência, faltam mais ao trabalho e morrem mais cedo. As situações mais graves no local de trabalho são as seguintes:

- Os produtos do tabaco podem contaminar-se com agentes tóxicos no local de trabalho, facilitando assim a entrada destes agentes no organismo por inalação, ingestão e absorção cutânea;
- Certos produtos químicos podem transformar-se em outros mais perigosos quando se combinam com a fumaça de tabaco;

12. BIBLIOGRAFIA

- ACHUTTI, A. (coordenador). *Guia nacional de prevenção e tratamento do tabagismo*. Rio de Janeiro, Vitro Comunicações & Editora, 2001. 92 p.
- BASILE, A.C.; ABOIN SERTIE, J.A.; DeLUCIA, R. Farmacodependência - Tabaco. In: Valle, L.B.S.; Oliveira-Filho, R.M.; DeLucia, R.; Oga, S. *Farmacologia Integrada*. Vol. II. Fundamentos Farmacológicos da Terapêutica. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1991. p.160-70.
- BRASIL. Lei n.º 10.167, de 27 de dezembro de 2000. Altera dispositivos da Lei n.º 9.294/96, que dispõe sobre a publicidade de produtos fumígenos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas. *Diário Oficial da União*, 20 dez. 2000.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *O Tabagismo e Saúde: Informação para Profissionais da Saúde*. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1987. 52p.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Programa nacional de controle de tabagismo e outros fatores de risco de câncer: Modelo lógico e avaliação*. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 46p.

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis*: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 185p.
- BROUTIN, C.; HIRSH, A.; LAGRUE G.; REYNAUD, M. O Tabagismo. In: Reynaud, M. *As toxicomanias*. São Paulo: Organização Andrei Editora Ltda, p. 229-80, 1987.
- BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. *Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11.ed. São Paulo: McGraw Hill, 2006. 1821p.
- CRITCHLEY, J.; CAPEWELL, S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. Oxford: Update Software.
- DAY, G.L.; BLOT, W.J.; SHORE, R.E.; McLAUGHLIN, J.K.; AUSTIN, D.F.; GREENBER, R.S.; LIFF, J.M.; PRESTON-MARTIN, S.; SARKAR, S.; SCHOENBERG, J.B.; FRAUMENI Jr., J.F. Second Cancer following Oral and Pharyngeal Cancers: Role of Tobacco and Alcohol. *J. Natl. Cancer Inst.*, v.86, p.131-137, 1994.
- DIAS, E.P.F.D. *Perfil analítico da urina de fumantes por cromatografia em camada delgada*. São Paulo, 1984. 131p. Dissertação de Mestrado -Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- GALVÃO, J.F.; BORRÁS, M.R.L.; MOUSINHO, M.C. O Hábito de Fumar na Área da Saúde I. Estudantes de Farmácia da FUA. *Rev. U. A. Série: Ciências da Saúde*. Manaus: UA., v.1, n.1, p.1-8, 1992.
- GALVÃO, J.F.; CARVALHO, F.M.S.; LUCAS, A.C.S.; OLIVEIRA, G.M.D.; MOUSINHO, M.C. O Hábito de Fumar na Área de Saúde II. Estudantes de Medicina, Farmácia e Odontologia. *Rev. U. A. Série: Ciências da Saúde*. Manaus: UA., v.2, n.1, p.1-19, 1992.
- GALVÃO, J.F.; MOUSINHO, M.C.; LUCAS, A.C.S.; OLIVEIRA, G.M.D. Identificação de Nicotina em Urina de Não Fumantes (Fumantes Passivos). *Rev. U. A. Série: Ciências da Saúde*. Manaus: UA. v.2, n.1, p.21-27, 1992.
- MACKAY, J.; ERIKSEN, M. *The tobacco atlas*. Genebra: WHO, 2002. 109p.
- NUTT, D.; KING, L.A.; SAULSBURY, W.; BLAKEMORE, C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* v.369, p.1047-1053, mar. 2007.
- O'HEGARTY, M.; PEDERSON, L.L.; YENOKYAN, G.; NELSON, D.; WORTLEY, P. Young adults' perceptions of cigarette warning labels in the United States and Canada. *Prev Chronic Dis*. V. 4, (2) Apr 2007 [serial on line] Disponível em: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2007/apr/06_0024.htm. Acesso em: 21 mar. 2007.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Consecuencias del tabaco para la salud*. Série de informes técnicos n. 568. Genebra, OMS, 1985. 110p.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Estrategias Contra el Tabaquismo en el Pais de Desarrollo*. Série de Informes Técnicos n° 695. Genebra, OMS, 1983. 99p.
- ROSENBERG, J. *Tabagismo. Sério Problema de Saúde Pública*. São Paulo, ALMED/EDUSP, 1981. 370p.
- ROSENBERG, J. *Tabagismo; Enfoques relevantes*. Fortaleza, Secretaria de Saúde do Ceará, 1999. 107p.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006. 727p.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004. 903p.
- WAKEFIELD, M.; MORLEY, C.; HORAN, J.K.; CUMMINGS, K.M. The cigarette pack as image: new evidence from tobacco industry documents. *Tobacco Control*. v.11, n.1, p.173-180, 2002.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Summary of Data Reported and Evaluation. Genebra: WHO, 2002.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco Free Initiative. *Towards health with justice: Litigation and public inquiries as tools for tobacco control*. Genebra: WHO, 2002.

4.8.

Cannabis

Regina Lucia de Moraes Moreau

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Química e constituintes da *Cannabis sativa* L
 3. Preparações da *Cannabis*
 4. Vias de introdução e absorção do Δ^9 -THC
 - 4.1. Via pulmonar – absorção alveolar
 - 4.2. Via oral – absorção pelo trato gastrointestinal
 5. Distribuição
 6. Biotransformação e excreção
 7. Mecanismo de ação
 8. Efeitos tóxicos
 - 8.1. A curto prazo
 - 8.2. A longo prazo
 9. Dependência
 10. Tolerância e síndrome de abstinência
 11. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis* é a droga ilícita mais cultivada, traficada e consumida em todo o mundo. Originária da Ásia Central, os registros mais remotos datam de 2723 a.C., quando foi mencionada na Farmacopéia Chinesa. Linné foi quem primeiramente a classificou como *Cannabis sativa*, em 1753. Difundiu-se gradualmente para a Índia, Oriente Médio, chegando à Europa somente nos fins do século XVIII e início do XIX, passando pelo norte da África e atingindo as Américas. Até então, era utilizada principalmente pelas suas propriedades têxteis e medicinais. Com relação ao Brasil, existem documentos históricos mostrando que a maconha foi introduzida na época das capitanias (final do século XVIII) para a produção de fibras. No entanto, acredita-se que a planta seja conhecida há mais tempo, utilizada como hipnótico pelos primeiros escravos. Seu uso era freqüente entre as classes mais baixas e mais tarde foi difundido entre jovens de todas as classes.

De acordo com o relatório anual de 2007 do Escritório das Nações Unidas contra Drogas e Crimes (UNODC), quase 160 milhões de pessoas no mundo consumiram maconha entre 2005 e 2006, o equivalente a 4% da população global com idade entre 15 e 64 anos. Um significativo aumento no consumo da *Cannabis* foi reportado nos países sul-americanos, sendo que o mais importante aumento foi verificado no Brasil, provavelmente devido a uma maior disponibilidade de produtos da *Cannabis* no Paraguai. Comparações entre os levantamentos domiciliares sobre o uso de drogas psicotrópicas realizados no Brasil, mostraram que a prevalência do uso da *Cannabis* aumentou de 1% em 2001 a 2,6% em 2005 e o uso na vida de 6,9% a 8,8%, considerando esse mesmo período.

Nos últimos 20 anos, tem havido um aumento na tendência de consumo de maconha entre alunos das

redes municipal e estadual de São Paulo, conforme os resultados obtidos dos 5 levantamentos realizados pelo CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas da Universidade Federal de São Paulo) em 1987, 1989, 1993, 1997 e 2004. Considerando o uso na vida, a porcentagem aumentou de 3,5% para 6,7% (de 1987 a 2004) e de 0,5% a 1,2% (1989 a 2004) para o uso freqüente (seis vezes ou mais por mês).

2. QUÍMICA E CONSTITUINTES DA *CANNABIS SATIVA* L

Originalmente o termo canabinóide referia-se aos fitocanabinóides, classe de compostos contendo 21 átomos de carbono, tipicamente encontrados na *Cannabis sativa* L, incluindo seus ácidos carboxílicos, análogos e produtos de transformação. No entanto, essa restrita definição farmacognóstica foi descartada em favor de um conceito mais amplo, baseado na farmacologia e na síntese química. Atualmente, o termo canabinóide refere-se a todos os ligantes dos receptores canabinóides e compostos relacionados, incluindo ligantes endógenos e grande número de análogos canabinóides sintéticos.

Os fitocanabinóides podem ser numerados de acordo com o sistema dibenzopirano ou sistema monoterpenóide (Figura 1). O sistema dibenzopirano é o mais empregado e utiliza regras químicas formais adotadas pelo *Chemical Abstracts* e o sistema monoterpenóide é usualmente empregado por pesquisadores europeus e está relacionado com o precursor terpenóico biogênico dos canabinóides. Assim, o Δ^9 -THC designado pelo sistema dibenzopirano é o Δ^1^9 -THC quando se considera o sistema monoterpenóide. Idem para o Δ^8 -THC com relação ao Δ^6 -THC. No presente texto é utilizado o sistema dibenzopirano.

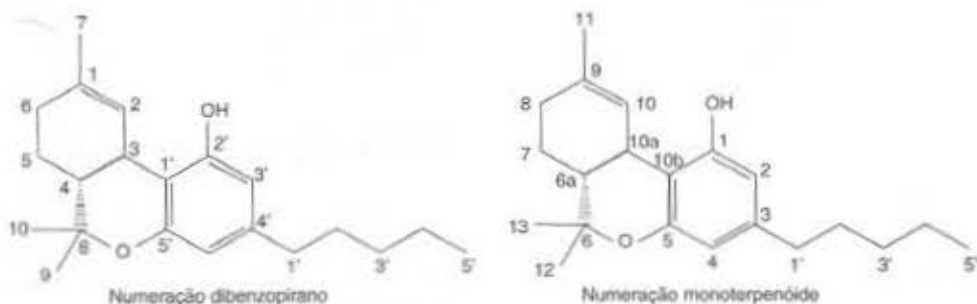


Figura 1. Estrutura química do tetraidrocanabinol (THC), numerado de acordo com o sistema dibenzopirano (Δ^9 -THC) e sistema monoterpenóide (Δ^1^9 -THC).

Até hoje, foram identificados 489 compostos naturais da *Cannabis sativa* L., sendo que 70 são fitocanabinóides pertencentes a diferentes tipos ou subgrupos: Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, canabinol (CBN), canabidiol

(CBD), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabiciol (CBL), canabielsoin (CBE), canabinodiol (CBDL) e canabitol (CBTL). A Figura 2 mostra a estrutura química de alguns fitocanabinóides.

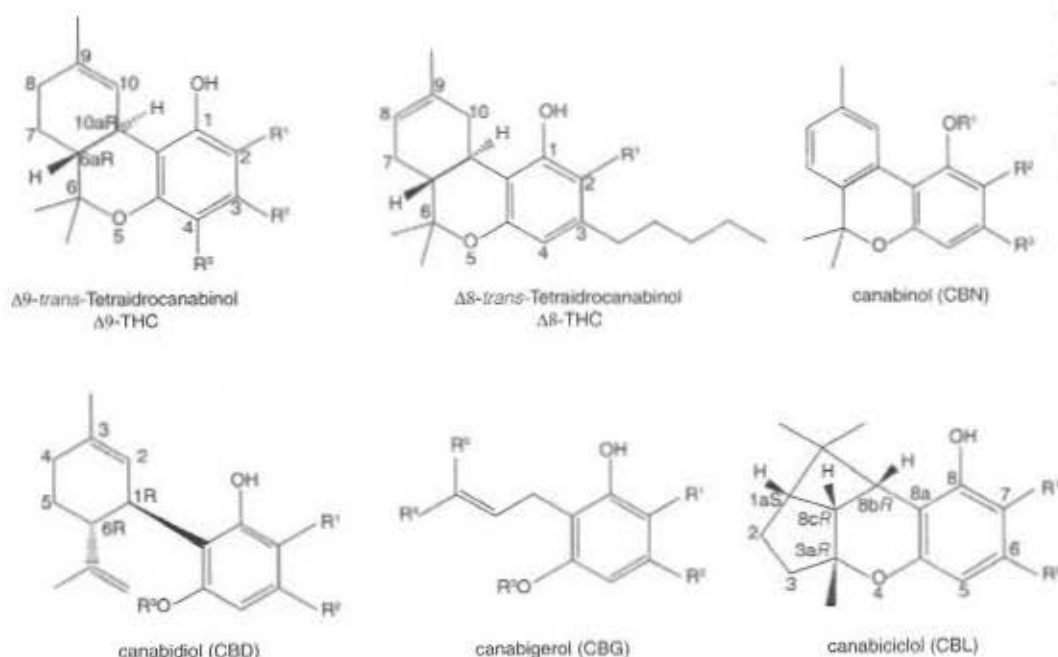


Figura 2. Estrutura química de alguns tipos de fitocanabinóides.

Dentre todos os fitocanabinóides contidos na *Cannabis sativa* L., o Δ^9 -THC é, reconhecidamente, o principal composto químico com efeito psicoativo. Foi isolado em 1964, apesar da maconha ser conhecida há quase 5.000 anos. Na planta madura, as maiores concentrações de Δ^9 -THC localizam-se nas inflorescências, com valores decrescentes nas folhas e somente traços presentes no caule e ramos. Não são encontradas em raízes e sementes. As condições ambientais como clima, temperatura, índice pluviométrico, natureza do solo, métodos de cultivo e conservação, influenciam no teor de Δ^9 -THC, condicionando sua psicoatividade. Existem outros fitocanabinóides psicoativos, como o Δ^8 -THC, isômero do Δ^9 -THC, o Δ^9 -Tetraidrocanabivarin (Δ^9 -THCV), homólogo 3-propil do Δ^9 -THC e o canabinol (CBN); porém, como são encontrados em pequenas concentrações ou são bem menos potentes, não interferem nos efeitos da *Cannabis*.

Os fitocanabinóides estão sob a forma de seus ácidos carboxílicos correspondentes na planta *in natura*; os ácidos canabinóides de Δ^9 -THC, CBD, CBC

e CBG são quantitativamente os mais importantes. Os ácidos canabinóides do Δ^9 -THC são desprovidos de atividade farmacológica, necessitando ser descarboxilados para produzirem efeitos psicoativos. A descarboxilação pode acontecer de forma espontânea, pelo processo de ressecamento, estocagem e, principalmente, durante a pirólise, quando a *Cannabis* é fumada. Além do mais, o Δ^9 -THC é termossensível e fotossensível, degradando a CBN na presença de calor, luz, ácidos e atmosfera de oxigênio. Assim, produtos de *Cannabis* armazenados têm a tendência de perder a potência com o tempo ou conforme as condições de estocagem.

3. PREPARAÇÕES DA CANNABIS

As preparações obtidas da *Cannabis* são várias e recebem diferentes nomes conforme a parte da planta utilizada e o modo como são preparadas (Tabela 1). Portanto, o teor de Δ^9 -THC varia bastante. Essas denominações são numerosas e nem sempre fáceis de se definir, variando de um país para outro.

4. VIAS DE INTRODUÇÃO E ABSORÇÃO DO Δ^9 -THC

As preparações da *Cannabis* são geralmente consumidas via pulmonar, por meio do fumo de cigarros

ou pequenos cachimbos ou via oral, pela ingestão da droga incorporada a alimentos como bolos, biscoitos e outros produtos doces, ou ainda adicionada na forma de extratos ou soluções alcoólicas em bebidas, usando a semente ou óleo da planta.

Tabela 1. Principais preparações obtidas da *Cannabis*.

Preparação	Composição	Teor de Δ^9 -THC	Modo de uso
Maconha (Brasil), Marijuana, grass (EUA); Kit (Marrocos), Dagga (África do Sul)	planta inteira, com proporções variáveis de folhas, inflorescências, caules e frutos	1 a 3%	fumada por meio de cigarros conhecidos como "fininho" ou "baseado". Em média, um cigarro contém entre 0,5 a 1,0 g da erva
Haxixe (Meio-Oeste e Norte da África), Charas (Índia)	exsudato resinoso seco, coletado das inflorescências das plantas cultivadas	10 a 20%	geralmente fumado por meio de cachimbos
Óleo de haxixe (<i>Cannabis</i> líquida ou óleo de <i>Cannabis</i>)	produto obtido por meio da extração com solventes orgânicos ou por destilação. Raramente presente no comércio ilícito	15 a 60%	adicionado a alimentos e bebidas ou mesmo ao material vegetal para aumentar a sua potência
Sinsemilla "Seedless marijuana" (Califórnia, EUA)	sumidades floridas das plantas femininas que não foram polinizadas	5 a 14%	fumada
Ganja (Índia)	massa resinosa composta por folhas pequenas e inflorescências de plantas cultivadas	cerca de 3%	fumada ou adicionada a bebidas e doces
Bhang (Índia)	folhas secas e inflorescências de plantas não cultivadas	equivalente à da maconha	normalmente é bebida na forma de decoração
Skunk ou skank	cultivo em condições controladas de temperatura, umidade, nutrientes, luminosidade, geralmente em hidroponia	até 35%	fumada

4.1. Via pulmonar – absorção alveolar

A absorção pulmonar de Δ^9 -THC é muito rápida devido às condições anatômicas do pulmão, como grande área da superfície alveolar, extensa rede capilar e alto fluxo sanguíneo. Por esse motivo, o Δ^9 -THC já é detectável no plasma, segundos após a primeira tragada de um cigarro de *Cannabis*, atingindo nível plasmático máximo dentro de 3 a 10 minutos após o início do ato de fumar. A biodisponibilidade sistêmica geralmente varia entre 8 a 24%; os principais fatores que influenciam nessa variação são:

- perda do Δ^9 -THC durante o ato de fumar; cerca de 30% é destruído pela pirólise e de 40 a 50% perdido na corrente secundária. Também é importante ressaltar que a quantidade de Δ^9 -THC liberada para a corrente primária aumenta linearmente em função do aumento da porcentagem do cigarro queimado. Ou seja, a segunda metade fumada de um cigarro

de maconha libera mais Δ^9 -THC que a primeira metade;

- dinâmica do ato de fumar como, por exemplo, número e tempo de duração das tragadas, intervalo de tempo entre as tragadas, volume da fumaça inalada e tempo de retenção no pulmão;
- experiência do fumante. A biodisponibilidade do Δ^9 -THC é maior em usuários crônicos quando comparados com os eventuais, pois são mais eficientes na técnica de fumar. Esse é, provavelmente, o fator que mais contribui para a incerteza da biodisponibilidade do Δ^9 -THC. Mesmo pesquisas realizadas com cigarros padronizados e com rigoroso protocolo para o controle da dose no ato de fumar (tempos de inalação, retenção, exalação e de repouso preestabelecidos) mostram grandes variações interindividuais.

4.2. Via oral – absorção pelo trato gastrointestinal

Após consumo oral, a absorção do Δ^9 -THC é lenta e irregular, geralmente alcançando uma concentração plasmática máxima, após 1 a 2 horas. Apesar de 90 a 95% do Δ^9 -THC serem absorvidos na porção superior do intestino delgado, a biodisponibilidade oral é muito baixa, variando de 4 a 12%, pelos seguintes fatores:

- extensa biotransformação hepática decorrente da primeira passagem pelo fígado;

- degradação do Δ^9 -THC devido ao meio ácido do estômago e aos microorganismos normalmente presentes no trato gastrointestinal.

Ao contrário da via pulmonar, cujo pico dos efeitos subjetivos e fisiológicos ocorre minutos após a inalação da fumaça, a resposta após a ingestão de maconha tem um início mais demorado (30 a 60 minutos) maior variabilidade de respostas e efeitos máximos ocorrendo 2,5 a 3,5 horas mais tarde, persistindo por 4 a 6 horas (Tabela 2).

Tabela 2. Diferenças na velocidade de absorção, biodisponibilidade e no tempo de efeito subjetivo entre a vias oral e pulmonar da *Cannabis*.

via de administração	velocidade de absorção	biodisponibilidade sistêmica	início	Efeito subjetivo máximo	duração
Oral	lenta e irregular	4-12%	30-60 min	2,5-3,5 horas	4-6 horas
pulmonar	muito rápida	8-24%	minutos	8-15 min	1-3 horas

5. DISTRIBUIÇÃO

O Δ^9 -THC é ligado às proteínas plasmáticas em cerca de 97 a 99%, principalmente às lipoproteínas e, em menor proporção, à albumina. Essa alta afinidade protéica é consequência de sua alta lipossolubilidade. É uma resina praticamente insolúvel em água, com o valor de $pK_a = 10,6$ e coeficiente de partição octanol/água em pH neutro da ordem de 6.000.

Após a absorção, devido às suas propriedades físico-químicas, o Δ^9 -THC é rapidamente distribuído para os tecidos altamente vascularizados como cérebro, fígado, coração, rins e pulmões, resultando em um decréscimo significativo na concentração plasmática. A seguir, ocorre uma redistribuição desse fármaco, com um acúmulo intensivo em tecidos menos vascularizados e no tecido adiposo, local de depósito onde a concentração de Δ^9 -THC pode alcançar cerca de 1.000 vezes mais que a plasmática.

Os canabinóides cruzam a barreira placentária e são secretados no leite materno.

6. BIOTRANSFORMAÇÃO E EXCREÇÃO

O Δ^9 -THC é quase inteiramente biotransformado, principalmente pelo complexo enzimático do sistema microssômico do citocromo P-450 (CYP), com maior expressão da subfamília de isoenzimas da CYP2C. Além do fígado, outros tecidos como coração e pulmões também são capazes de biotransformar os canabinóides; porém, em uma extensão muito menor. Envolve oxidação alílica, epoxidação, oxidação alifática, descarboxilação e conjugação, com mais de 20 compostos já identificados na urina e fezes humanas.

Os principais produtos de biotransformação são os compostos monohidroxilados, especialmente o 11-hidroxi-(OH)- Δ^9 -THC e o 8-beta-hidroxi-(OH)- Δ^9 -THC. São compostos ativos, sendo que o primeiro exibe atividade e disposição similar ao Δ^9 -THC, enquanto que o segundo é menos potente. Entretanto, como a concentração plasmática de 11-OH- Δ^9 -THC é tipicamente menor que 10%, quando comparada à concentração do Δ^9 -THC, após absorção pulmonar, é provável não haver uma contribuição significativa deste composto nos efeitos psicoativos do Δ^9 -THC. Posteriormente, o 11-OH- Δ^9 -THC é oxidado a ácido 11-nor-9-carboxi- Δ^9 -THC, também conhecido como THC-COOH, que é um composto polar e inativo. Esse produto de biotransformação é conjugado com ácido glicurônico e excretado em quantidades significativas na urina (Figura 3).

Aproximadamente 70% de uma dose total de Δ^9 -THC são excretados dentro de 72 h, sendo 30% na urina e 40% nas fezes. Ocorre recirculação enterohepática dos produtos de biotransformação do Δ^9 -THC, pois uma quantidade significativa desses compostos é excretada nas fezes. Esse fato também contribui para uma lenta eliminação do Δ^9 -THC. Uma quantidade muito pequena de Δ^9 -THC inalterado é encontrada na urina e somente 2% de uma dose é excretada como 11-OH- Δ^9 -THC.

Portanto, o THC-COOH é o principal produto de biotransformação urinário, sendo um biomarcador de exposição à *Cannabis*. Entretanto, estudos mostram que há uma grande variação interindividual no teor e tempo de excreção desse composto na urina. Em média, a janela de detecção (tempo em que é possível ser detectado após a exposição) do THC-

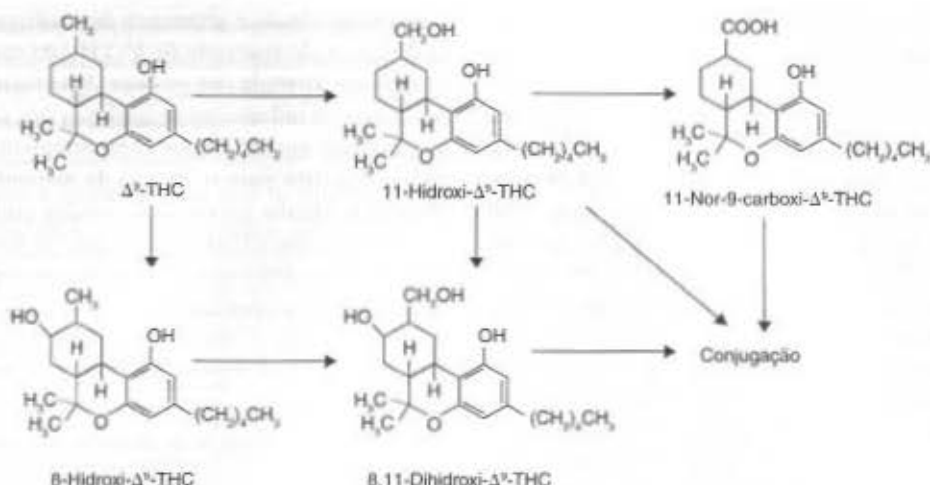


Figura 3. Principais vias de biotransformação do Δ^9 -THC.

COOH urinário para fumantes eventuais de *Cannabis*, é de 2 a 4 dias, considerando um *cutoff* (valor de referência acima do qual é considerado positivo) de 15 ng/mL. Já para fumantes frequentes, a janela de detecção é cerca de um mês, e em casos excepcionais, pode atingir três meses. Considerando a via oral e um *cutoff* de 20 ng/mL, a janela de detecção é de 5,9 dias após o consumo de dois "brownies" contendo 2,8% de Δ^9 -THC.

7. MECANISMO DE AÇÃO

Em 1990, a identificação do primeiro receptor canabinóide – CB_1 – e, a seguir, de um segundo receptor – CB_2 – revolucionaram o estudo da biologia dos canabinóides, pois foi levantada a possibilidade da existência de canabinóides endógenos (endocanabinóides), ou seja, de compostos produzidos naturalmente pelo organismo capazes de interagir com os receptores. Iniciou-se, assim, a busca de ligantes endógenos e o primeiro a ser descoberto, em 1992, foi o N-araquidionil-etanolamina ou anandamida, palavra derivada do sânscrito *ananda*, que significa felicidade, seguido pelo 2-araquidionil-glicerol (2-AG; Figura 4). A anandamida e outros dois compostos que inibem

a sua hidrólise, a N-oleoiletanolamina e N-linoleoiletanolamina também estão presentes no pó de cacau e no chocolate e são capazes de ativar os receptores canabinóides ou aumentar os níveis de anandamida.

Os receptores canabinóides, os endocanabinóides e as enzimas que catalisam sua biossíntese e degradação constituem o sistema endocanabinóide.

A descoberta do sistema endocanabinóide e o desenvolvimento de agonistas canabinóides sintéticos potentes e seletivos, assim como antagonistas seletivos, desempenharam um papel importante nos recentes avanços da farmacologia dos canabinóides.

Os receptores canabinóides estão acoplados às proteínas G e pertencem a uma grande e diversificada família de proteínas acopladas à membrana celular. São ativados quando interagem com ligantes, como o Δ^9 -THC e a anandamida, inibindo a atividade das enzimas adenilato-ciclases e estimulando a das MAPK (do inglês – *mitogen-activated protein kinases*). No caso específico dos receptores CB_1 , a modulação se faz sobre os canais de cálcio (Ca^{2+}) ativados por voltagem, os quais inibem, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores e na abertura dos canais de potássio (K^+), diminuindo a transmissão de sinais.

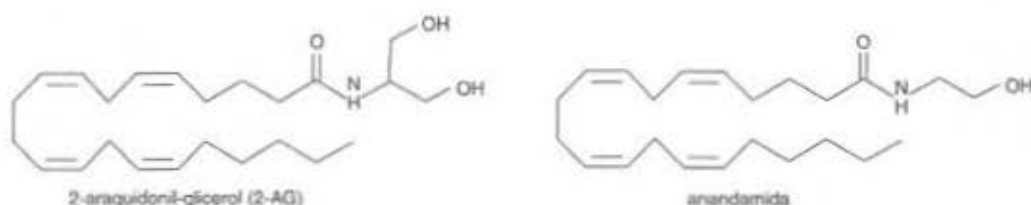


Figura 4. Endocanabinóides.

Os receptores CB_1 são expressos principalmente no sistema nervoso central; são abundantes em partes do cérebro que regulam o controle dos movimentos do corpo (gânglios basais), controle motor (cerebelo), aprendizagem e memória (hipocampo), funções cognitivas (córtex cerebral) e prazer (núcleo *accumbens*). Estes efeitos são condizentes com aqueles produzidos pela *Cannabis*. Também existem receptores CB_1 nos circuitos de dor no cérebro e medula espinal, assim como nos terminais periféricos dos neurônios sensoriais primários, o que explica as propriedades analgésicas dos agonistas de receptores canabinóides. Os receptores CB_1 localizados nas terminações nervosas suprimem a liberação neuronal de transmissores que incluem acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA, glutamato e aspartato.

Os receptores CB_2 localizam-se em estruturas associadas à modulação do sistema imune e da hematopoiese. O estímulo dessas estruturas pelo Δ^9 -THC resulta em um fenótipo imunossupressor.

Apesar do amplo uso da *Cannabis*, os mecanismos de seus efeitos eufóricos e produtores de dependência não são muito conhecidos. Há fortes evidências de que o Δ^9 -THC aumenta a atividade dopaminérgica na via mesolímbica, que se projeta da área tegmental ventral ao núcleo *accumbens*, região crucial para o desenvolvimento da dependência. Estudos *in vivo* demonstraram que o Δ^9 -THC aumenta as concentrações extracelulares de dopamina no núcleo *accumbens*, similar a ação de muitas substâncias psicoativas. A administração sistêmica de Δ^9 -THC ou de canabinóides sintéticos também aumenta a atividade espontânea de neurônios dopaminérgicos no núcleo tegmental ventral.

8. EFEITOS TÓXICOS

8.1. A curto prazo

Deve-se levar em consideração que os efeitos subjetivos da *Cannabis* variam muito de indivíduo para indivíduo. Essas respostas comportamentais se manifestam segundo cada personalidade e são moldadas de acordo com elementos que determinam as condições psicomentais como idade, idéia de si mesmo, intelectualidade, criatividade, sensualidade, temperamento, senso artístico, senso de proporção, poder de vontade, tensão psíquica, nível mental, conflitos, circunstâncias, ambiente social, influência do meio, expectativa, experiência prévia do usuário, sem contar com a dose que foi absorvida e a via de administração utilizada. Além do mais, conforme já mencionado, a quantidade de material ativo que al-

cança a circulação é altamente dependente da técnica de fumar, do conteúdo de Δ^9 -THC da amostra e da quantidade alterada por pirólise. No entanto, apesar das possíveis influências de qualquer dos fatores acima, existem muitos efeitos comportamentais tipicamente descritos para o usuário da maconha. São os chamados efeitos gerais da *Cannabis* (sinais e sintomas bem característicos). Quando se fuma um cigarro usual de maconha (considerar um cigarro com 500 mg da erva contendo de 1 a 2% de Δ^9 -THC, ou seja, equivalente a cerca de 5 a 10 mg de Δ^9 -THC) são observados os seguintes efeitos de caráter geral:

- *período inicial de euforia* ("alto"): tem sido descrito como uma sensação de bem-estar e felicidade. O Δ^9 -THC ativa o sistema de recompensa cerebral, liberando dopamina;
- *a euforia é seguida de relaxamento, sonolência ou depressão*: quando os usuários se encontram em grupo, a sonolência é menos pronunciada e freqüentemente ocorrem risos espontâneos (risos e gritos imoderados como reação a um estímulo verbal qualquer). Às vezes, o uso de maconha produz ansiedade, temor, desconfiança ou pânico;
- *perda da discriminação de tempo e de espaço*: o tempo passa mais lentamente (um minuto pode parecer uma hora ou mais) e as distâncias são calculadas muito maiores do que realmente são (um túnel com 10 metros de comprimento, por exemplo, pode parecer ter 50 ou 100 metros);
- *coordenação motora diminuída*: há uma perda do equilíbrio e estabilidade postural, efeitos estes mais evidentes quando os olhos estão fechados. Também ocorre uma diminuição da força muscular e firmeza nas mãos. Estes efeitos são devidos às ligações nos receptores no cerebelo e gânglios basais, que são estruturas do cérebro que regulam o equilíbrio, a postura, a coordenação do movimento e o tempo de reação.

Essas últimas alterações mentais (perda da discriminação de tempo e de espaço e coordenação motora diminuída) podem trazer sérios problemas na execução de tarefas que dependam da atenção, bom senso e discernimento, como dirigir automóvel e operar máquinas potencialmente perigosas. Um estudo realizado pela *National Highway Traffic Safety Administration* mostrou que basta uma dose moderada de maconha para deteriorar a capacidade de conduzir. Entretanto, os efeitos da maconha combinados com o do etanol, mesmo em doses baixas, são marcadamente superiores a qualquer uma das drogas em separado. Entre os índices de conduzir que foram medidos, estavam o

tempo de reação, a frequência de busca visual (quando o motorista verifica as ruas laterais) e a capacidade para perceber ou para responder mudanças na velocidade relativa de outros veículos.

- *prejuízo da memória recente*: o Δ^9 -THC altera a maneira com que a informação é processada pelo hipocampo, área do cérebro responsável pela formação da memória. Ratos de laboratório tratados com Δ^9 -THC mostram a mesma diminuição na habilidade para realizar funções que requerem o uso da memória a curto prazo, comparado com os ratos cujas células nervosas do hipocampo foram destruídas. Além do mais, os ratos tratados com Δ^9 -THC têm maior dificuldade com as tarefas precisamente durante o tempo em que a droga mais interfere com o funcionamento normal das células no hipocampo. Normalmente, ao envelhecer, as pessoas vão perdendo os neurônios no hipocampo, o que diminui a habilidade para recordar eventos. A exposição crônica ao Δ^9 -THC pode apressar a perda dos neurônios do hipocampo associadas com o envelhecimento. Em uma série de estudos onde foram examinados ratos expostos diariamente ao Δ^9 -THC durante um período de 8 meses (cerca de 30% de suas vidas) foi mostrado uma perda de células nervosas entre os 11 e 12 meses de idade, equivalente àquela de animais com o dobro de idade que não haviam sido expostos ao Δ^9 -THC;
- *falha nas funções intelectuais e cognitivas*: há um aumento do fluxo das idéias, com o pensamento mais rápido que a capacidade de falar, dificultando a comunicação oral, a concentração, o aprendizado e o desenvolvimento intelectual. A atenção, percepção, capacidade de julgamento, lógica, continuidade e clareza do pensamento são prejudicadas. As idéias são confusas. Como a *Cannabis* compromete a aprendizagem e a retenção de informação, é provável que quanto mais se usa essa droga, mais se dificultam as habilidades intelectuais, ocupacionais ou sociais;
- *retardo na capacidade de percepção sensorial, intensificando as sensações, os sentidos e exagerando a sensibilidade*: segundo alguns cientistas, a maconha diminui os reflexos medulares polissinápticos, interferindo na sinapse nervosa, retardando a transmissão de estímulos. Todos os sentidos são intensificados, com maior predominância na visão (maior acuidade e distorções visuais) e na audição;

- *taquicardia*: é um efeito bem característico e é dose dependente; isto é, o aumento da velocidade cardíaca é proporcional à dose. O coração bate em média de 70 a 80 batimentos por minuto, pode aumentar seu ritmo de uns 20 a 50 batimentos por minuto, ou, em alguns casos, até duplicar. Este efeito pode ser maior se outras drogas são administradas junto com a maconha;
- *hiperemia das conjuntivas* (olhos vermelhos): também é um efeito bem característico e é devido à dilatação dos vasos sanguíneos da conjuntiva;
- *pressão sanguínea permanece relativamente inalterada* (ligeiramente aumentada quando em repouso, diminuída ou inalterada em outras posições). Em altas doses ocasiona uma hipotensão ortostática (na posição de pé);
- *aumento do apetite com secura na boca e garganta*.

Doses mais altas de Δ^9 -THC podem levar a uma psicose tóxica aguda acompanhada por alucinações, delírios e despersonalização (perda do sentido de identidade pessoal ou de auto-reconhecimento). Apesar de serem desconhecidas a causa desses sintomas, parece que ocorrem com mais frequência quando se ingere uma dose alta de *Cannabis* por via oral (na comida ou bebida) do que quando se utiliza por via pulmonar (fumada).

8.2. A longo prazo

Sistema pulmonar

Há uma idéia generalizada de que fumar maconha é menos prejudicial aos pulmões do que fumar tabaco, pelo fato de se usar o primeiro em menor número que o segundo. No entanto, pesquisas realizadas no final dos anos de 1980 já haviam indicado que fumar de 3 a 4 cigarros de maconha por dia equivale a fumar mais de 20 cigarros de tabaco por dia, com base na frequência de sintomas de bronquite aguda e crônica e o tipo e extensão dos danos epiteliais das vias aéreas. Pesquisas recentes confirmaram esse achado, ao revelar que um cigarro de maconha equivale de 2,5 a 5 cigarros de tabaco em termos de obstrução respiratória. Esse estudo foi realizado com 339 voluntários que foram divididos em quatro grupos: os que fumavam somente maconha, os que fumavam apenas tabaco, os usuários das duas substâncias e os não fumantes. Foi observado que a maconha afetou diretamente o sistema respiratório, reduzindo o número de bronquíolos e prejudicando a função dos brônquios, obstruindo a entrada de ar e forçando o pulmão a trabalhar mais.

No entanto, os que fumaram somente maconha não apresentaram enfisema, uma doença pulmonar que pode evoluir para uma insuficiência respiratória crônica e que anteriormente havia sido relacionada com o consumo da droga.

Essa diferença poderia ser explicada pela ausência de filtro no cigarro de maconha e, normalmente, por este ser fumado quase até o fim, comparativamente ao cigarro de tabaco. Mas, em compensação, como os cigarros de tabaco são mais longos e mais densamente empacotados, a temperatura de combustão é menor. Devido a esses fatores, a quantidade de material particulado liberada no cigarro de tabaco e maconha são similares.

O fato realmente relevante é que a dinâmica de fumar os dois tipos de cigarros é significativamente diferente. A maconha é fumada com um volume de tragada 2/3 maior, volume de inalação 1/3 maior e com um tempo de retenção da fumaça quatro vezes maior do que os valores considerados para o tabaco. Embora o maior volume de tragada para a maconha seja compensada por um menor número de tragadas, este fator ainda contribui para uma maior massa de partículas liberadas na boca do fumante de maconha. Dessa forma, o pulmão do fumante de um cigarro de maconha recebe uma carga líquida de material particulado cerca de quatro vezes maior do que o fumante de um cigarro de tabaco (é liberada uma quantidade aproximadamente três vezes maior de alcatrão e cerca de 1/3 a mais das partículas inaladas são retidas no trato respiratório).

A inalação mais profunda e, em particular, o tempo de retenção muitas vezes maior quando se fuma um cigarro de maconha (e não o volume maior da tragada), são os principais responsáveis pela maior retenção pulmonar de alcatrão inalado. A maior carga respiratória de alcatrão associada a esse padrão de fumar pode aumentar o risco carcinogênico da exposição a certos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e outros compostos causadores de câncer, presentes no alcatrão da fumaça. A fumaça da maconha contém entre 50 a 70% de hidrocarbonetos carcinogênicos a mais do que o tabaco. Também produz níveis altos de uma enzima que converte alguns hidrocarbonetos a suas formas carcinogênicas, acelerando o processo de produção de células malignas.

O maior tempo de retenção, característico do uso da maconha, aumenta a absorção de Δ^9 -THC e, possivelmente, o risco associado ao aumento da velocidade cardíaca e do nível de intoxicação. Essa é a provável causa de que um tempo de retenção maior potencializa a resposta subjetiva à maconha. Sem dúvida, esse conceito pode ser responsável pelo fato de que muitos fumantes de maconha adotam uma topografia de fumar distinta daquela empregada pelos fumantes de tabaco.

Ao contrário da influência aparente do tempo de retenção na absorção do Δ^9 -THC durante o fumo da maconha, o tempo de retenção na absorção da nicotina da fumaça de tabaco não mostra influência significativa, talvez devido à diferença da velocidade de absorção da nicotina *versus* Δ^9 -THC no pulmão. Essa diferença pode explicar porque fumantes de tabaco geralmente seguram a fumaça em seus pulmões por somente poucos segundos (cerca de 3,5), ao contrário da duração muitas vezes maior de fumantes de maconha (cerca de 14 segundos). O que é interessante é que fumantes de ambas as drogas, tabaco e maconha, empregam um tempo mais curto quando fumam tabaco (similar à técnica dos fumantes somente de tabaco) e um tempo maior quando fumam maconha (similar aos fumantes somente de maconha).

Se os cigarros de maconha fossem fumados como os de tabaco, seria possível reduzir os riscos cardiorespiratórios da fumaça de maconha. No entanto, torna-se difícil modificar esta variável topográfica, uma vez que o tempo de retenção maior, característico da fumaça de maconha, determina o grau de efeitos subjetivos do Δ^9 -THC.

Sistema cardiovascular

Quando se fuma um cigarro de maconha há um incremento quatro vezes maior na saturação de carboxiemoglobina se comparado a um cigarro de tabaco. Esse fato é devido mais à diferença da dinâmica de fumar do que à quantidade de monóxido de carbono (CO) produzida. Sendo o cigarro de maconha menos densamente empacotado, a combustão é mais completa, gerando menos CO. No entanto, a inalação mais profunda e, em particular, o tempo de retenção da fumaça, muitas vezes maior, contribuem para uma maior absorção do CO pela microcirculação pulmonar por meio de uma difusão passiva. A consequência fisiológica é uma menor eficiência na transferência de oxigênio aos pulmões, redução na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue e falha na liberação do oxigênio da hemoglobina aos tecidos. Além disso, o Δ^9 -THC provoca aumento da velocidade cardíaca; portanto, o trabalho cardíaco requer mais oxigênio miocárdial. Em suma, fumar maconha pode ser tolerado por pessoas com coração normal. Porém, em pessoas com angina *pectoris* ou com doença coronária, os efeitos combinados de um aumento considerável no nível de carboxiemoglobina e a cardioaceleração induzida pelo Δ^9 -THC podem levar a um desequilíbrio crítico entre o suprimento de oxigênio miocárdial reduzido e o aumento da demanda. Ou seja, num momento em que o coração está sob esforço extra e necessita de mais

oxigênio, ele acaba recebendo menos do que receberia normalmente. Estudos sugerem que o risco de uma pessoa sofrer um ataque cardíaco quadruplica durante a primeira hora após o fumo de um cigarro de maconha.

Sistema imune

O Δ^9 -THC deteriora a habilidade do sistema imune para combater as infecções bacterianas e tumores. Experimentos laboratoriais mostraram uma inibição de muitas células imunes chaves em suas funções preventivas normais quando células humanas e animais foram expostas ao Δ^9 -THC e a outros constituintes da maconha. Em outros estudos, ratos expostos ao Δ^9 -THC ou substâncias relacionadas mostraram maior probabilidade de desenvolver infecções bacterianas e tumores do que os ratos que não haviam sido expostos.

Psicopatologias

Um grupo de pesquisadores acompanhou durante 25 anos mais de mil pessoas nascidas em 1977 e analisou dados de uso de maconha entre os avaliados aos 18, 21 e 25 anos de idade. Os pesquisadores levaram em conta ainda fatores como histórico familiar, incidência de problemas psicológicos e mentais e abuso de outras substâncias ilícitas entre os participantes da pesquisa. Mesmo levando em consideração todos esses fatores, a pesquisa sugere que o uso freqüente de maconha pode levar a um aumento do risco de sintomas psicóticos e até doenças mentais entre os usuários.

Em um outro estudo, 535 pacientes com sintomas psicóticos induzidos pela maconha foram acompanhados durante três anos. Os resultados da observação foram comparados ao quadro de outros 2.721 pacientes esquizofrênicos sem histórico de complicações influenciadas pela maconha.

Os homens consumidores da droga que se tornaram esquizofrênicos apresentaram os primeiros sintomas aos 24,6 anos em média, contra uma média de 30,7 anos para os que não fumavam maconha.

Entre as mulheres, as que tiveram problemas potencializados pela maconha mostraram sintomas de esquizofrenia em média aos 28,9 anos, contra 33,1 anos da média das restantes.

O surgimento precoce dos sintomas em usuários de maconha sugere, segundo os especialistas, que a droga poderia acelerar o avanço da doença. O estudo não afirma que a maconha seja causadora da esquizofrenia; isso seria difícil de assegurar, já que há outros fatores determinantes para o aparecimento dos

distúrbios, como predisposição hereditária, consumo de outras drogas ou condições socioeconômicas.

Anormalidades comportamentais do recém-nascido

As pesquisas mostram que os recém-nascidos de mulheres que usaram maconha durante a gravidez apresentam respostas alteradas a estímulos visuais, um tremor acentuado e um choro agudo, o que pode indicar problemas com o desenvolvimento neurológico. Durante os anos pré-escolares, as crianças que foram expostas à maconha têm um pior rendimento na realização de tarefas que necessitam atenção e memória em comparação às crianças não expostas. Nos anos escolares, estas crianças tendem a exibir um déficit em suas habilidades para tomar decisões, sua memória e sua capacidade para permanecer atentos.

Um estudo realizado em São Paulo com 561 recém-nascidos a termo de mães adolescentes (entre 10 e 20 anos de idade) revelou que o uso de maconha, nesta população de adolescentes grávidas, foi de 4,6%, quase o dobro do encontrado em jovens norte-americanas. Os neonatos mostraram-se mais inquietos, desatentos e estressados, menos sensíveis a estímulos, choravam mais e tinham mais dificuldades de serem acalmados.

9. DEPENDÊNCIA

O uso a longo prazo da maconha pode levar à dependência; no entanto, o diagnóstico da dependência tem causado controvérsias na literatura devido aos critérios utilizados.

De maneira geral, a *Cannabis* tem sido considerada uma droga "inócua" e por conta disto, a prevalência de seu uso regular ou esporádico tem aumentado. A caracterização de indivíduos dependentes de *Cannabis* raramente é descrita explicitamente. Na maioria dos casos, a freqüência de uso tem sido o critério implícito para definir se alguém é dependente. Segundo a literatura, o desenvolvimento de sua dependência é claramente possível se a droga é usada praticamente todos os dias. Entretanto, esse fato não pode ser tomado como evidência, pois nem todos os que usam *Cannabis* em alta freqüência são dependentes. Ou seja, a freqüência de uso pode ser vista como uma condição necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da dependência.

Nos últimos anos, têm havido uma mudança no sentido da aplicação de critérios internacionalmente aceitos para classificar dependência, como o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders) ou CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) nos estudos clínicos (epidemiológicos), o que facilita a comparação dos resultados. No entanto, a aplicação desses critérios para classificar a dependência à *Cannabis* tem levantado questionamentos na literatura, pelo fato de serem encontradas algumas deficiências conceituais, sendo proposto uma revisão desses conceitos dentro do Sistema de Classificação Internacional.

Além de seu potencial para causar dependência, pesquisas indicam que, quando um jovem de pouca idade é exposto à maconha, aumenta a probabilidade dele ter problemas com drogas para o resto da vida. Um estudo recente realizado com mais de 300 pares de gêmeos idênticos, no qual um dos gêmeos havia usado maconha antes dos 17 anos e o outro não, mostrou que aqueles que usaram maconha precocemente tinham taxas elevadas de uso de outras drogas e problemas com drogas no decorrer do tempo, quando comparados com o outro gêmeo. Esse estudo enfatiza a importância da prevenção primária ao demonstrar que o início precoce do uso de drogas está associado com um aumento no risco de problemas subsequentes com drogas. Oferece evidência do porque ao evitar que os adolescentes experimentem maconha pode ter um impacto na prevenção da dependência.

10. TOLERÂNCIA E SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

A tolerância se desenvolve para a maioria dos efeitos da *Cannabis*, canabinóides e análogos sintéticos que atuam no receptor canabinóide CB1. Em um estudo onde voluntários receberam doses orais diárias de 210 mg de THC durante 30 dias, a tolerância se desenvolveu para o "alto" psicológico e para falhas cognitivas e psicomotoras. Após poucos dias, o batimento cardíaco voltou ao normal ou mesmo diminuiu. A tolerância também se desenvolve para a hipotensão ortostática.

A tolerância pode ser atribuída a alterações farmacodinâmicas; presumivelmente, é baseada na *downregulation* dos receptores e/ou dessensibilização dos receptores. A velocidade e a duração da tolerância varia conforme os diferentes efeitos. Por exemplo, medidas de tolerância para alguns efeitos farmacológicos de canabinóides, tais como analgesia, inibição motora e hipotermia são tipicamente observados no intervalo de 3-7 dias, mas outros efeitos como a memória ou algumas ações neuroendócrinas são extremamente resistentes, necessitando de semanas ou meses para aparecerem.

Não há evidência que a tolerância seja causada pela toxicocinética alterada da *Cannabis*. Em outras

palavras, não é observado o desenvolvimento de tolerância metabólica; as concentrações plasmáticas de Δ^9 -THC praticamente não se alteram com o uso crônico.

A síndrome de abstinência tem sido observada em animais e seres humanos após uma exposição intensa à *Cannabis*. Nos Estados Unidos, nos últimos anos, a demanda para o tratamento da dependência de *Cannabis* tem crescido bastante. Estudos recentes indicam que a maioria de indivíduos que procuram tratamento relata uma síndrome de abstinência de gravidade substancial. Como a abstinência à *Cannabis* não é reconhecida pela DSM-IV, pesquisas são realizadas com o intuito de estabelecer a validade e o significado clínico dessa síndrome. Um estudo examinou sistematicamente a confiabilidade e validade dos efeitos de abstinência após a interrupção de uso crônico de maconha (de pelo menos 25 dias por semana nos últimos 6 meses) por usuários em seu ambiente natural (sem internação). Eles foram observados durante períodos de uso regular de maconha intercalados com períodos de abstinência, por 16 dias consecutivos (dias 1-5, fumo; dias 6-8, abstinência; dias 9-13, fumo; dias 14-16, abstinência). Todas as medidas de desconforto devido à abstinência aumentaram significativamente durante as fases de abstinência e retornaram ao basal quando os usuários retornaram a fumar maconha. Durante as fases de abstinência, foi observado desejo veemente pela maconha, diminuição do apetite, dificuldade para dormir e perda de peso. Agressão, raiva, irritabilidade, inquietação e sonhos estranhos aumentaram significativamente durante um período de abstinência, mas não no outro. Os autores concluíram que esse estudo validou muitos efeitos específicos da abstinência da maconha por usuários crônicos e mostrou que eles são confiáveis e clinicamente significativos. Esses efeitos de abstinência são similares em tipo e magnitude, àqueles observados em estudos da abstinência à nicotina.

11. BIBLIOGRAFIA

- ALDINGTON, S.; WILLIAMS, M.; NOWITZ, M.; WEATHERALL, M.; PRITCHARD, A.; MCNAUGHTON, A.; ROBINSON, G.; BEASLEY, R. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007 Jul 31 published online 31 Jul 2007;
- ARENDT, M.; ROSENBERG, R.; FOLDAGER, L.; PERTO, G.; MUNK-JØRGENSEN, P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *British J. Psychiatry*, v.18: p.510-515, 2005.
- BAKER, D.; PRYCE, G.; GIOVANNONI, G.; THOMPSON, A.J. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurology*, v.2, p.291-98, 2003.

- BARROS, M.C.M.; GUINSBURG, R.; PERES, C.A.; MITSUHIRO, S.; CHALEM, E.; LARANJEIRA, R.R. Exposure to marijuana during pregnancy alters neurobehavior in the early neonatal period. *J Pediatr*, v.149, p.781-7, 2006.
- BUDNEY, A.J. Are specific dependence criteria necessary for different substances: how can research on cannabis inform this issue? *Addiction*, v.101, n.1, p.125-33, 2006.
- BUDNEY, A.J.; HUGHES, J.R. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry*, v.19, p.233-8, 2006.
- BUDNEY, A.J.; HUGHES, J.R.; MOORE, B.A.; NOVY, P.L. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.58, p.917-24, 2001.
- CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (CEBRID) *II Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país*, 2005. São Paulo: CEBRID, UNIFESP, 2006.
- DI TOMASO, E.; BELTRAMO, M.; PIOMELLI, D. Brain cannabinoids in chocolate. *Nature*, v.382, p.677-8, 1996.
- DRUMMER, O.H.; ODELL, M. *The forensic pharmacology of drugs of abuse*. London: Arnold, 2001, p.178-217.
- ELSOHL, M.A.; SLADE, D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.*, v.78, p.539-48, 2005.
- GALDURÓZ, J.C.F.; NOTO, A.R.; FONSECA, A.M.; CARLINI, E.A. *V Levantamento Nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras*, 2004. São Paulo: CEBRID, Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas, UNIFESP, 2005. 398p.
- GONZÁLEZ, S.; CEBEIRA, M.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *J. Subst. Abuse Treat.*, v.24, p.369-76, 2003.
- GROTEHERMEN, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin. Pharmacokinet.*, v.42, p.327-60, 2003.
- HONÓRIO, K.M.; ARROIO, A.; SILVA, B.F. Aspectos terapêuticos da planta *Cannabis sativa*. *Quim. Nova*, v.29, p.318-25, 2006.
- MOORE, T.H.M.; ZAMMIT, S.; LINGFORD-HUGHES, A.; BARNES, T.R.E.; JONES, P.B.; BURKE, M.; LEWIS, G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, v.370, p.319-28, 2007.
- NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE – Research Report Series – Marijuana Abuse.
- JENKINS, A.J. Pharmacokinetics: drug absorption, distribution, and elimination. In: KARCH, S.B. ed. *Drug abuse handbook*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2007. p.147-205.
- SOELLNER, R. Dependence on Cannabis – An Ever Lasting Issue. *Substance Use & Misuse*, v.40, p.857-67, 2005.
- UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC) – World Drug Report – 2007.
- VANDEVENNE, M.; VANDENBUSSCHE, H.; VERSTRAETE, A. Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clin. Belgica*, v.55, p.323-33, 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*, 2004.
- WU, T.C.; TASHKIN, D.P.; DJAHED, B.; ROSE, J.E. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N. Engl. J. Med.*, v.318, p.347-51, 1988.

Alucinógenos

Sílvia de Oliveira Santos Cazenave e José Luiz da Costa

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Conceitos
3. Classificação química dos alucinógenos
4. Padrões de uso dos alucinógenos
5. LSD25 – Dietilamida do ácido lisérgico
 - 5.1. Estágios de ação do LSD
 - 5.2. Mecanismo de ação
6. Derivados anfetamínicos
 - 6.1. Dimetoxianfetamina (2,5-dimetóxi-4-metil-anfetamina, DOM, STP)
 - 6.2. 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, Êxtase)
 - 6.2.1. Toxicocinética
 - 6.2.2. Toxicodinâmica
 - 6.3. Brolanfetamina (2,5-dimetóxi-4-bromoanfetamina, DOB)
7. Fármacos utilizados como alucinógenos secundários
 - 7.1. Anticolinérgicos
 - 7.2. Cicloexilperidina (fenciclidina)
 - 7.3. Cetamina
 - 7.4. GHB
8. Plantas alucinógenas
 - 8.1. Ayahuasca – *Banisteriopsis caapi*
 - 8.1.1. Mecanismo de ação do DMT e das β -carbolas
 - 8.2. Jurema – *Mimosa hostilis* (Mart) Benth
 - 8.3. Mescalina – *peyote*
 - 8.4. Miristicina (*Myristica fragrans* Houtt)
 - 8.5. *Virola theiodora* Warb
 - 8.6. *Iomea violacea* L.
 - 8.7. *Datura* (*D. metel* L.)
 - 8.8. Beladona (*Atropa belladonna* L.)
9. Cogumelos alucinógenos
10. Uso prolongado dos alucinógenos
11. Tratamento das intoxicações agudas
12. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

A busca da autotranscendência por meio de drogas é o método mais direto para permitir ao homem liberar-se dos limites de sua existência e entrar, temporariamente, em mundos fascinantes, abertos pelos alucinógenos.

Na procura de autoconhecimento ou na tentativa de expandir a mente, sensação mística, ou de se aproximar de mistérios divinos, os alucinógenos são utilizados exercendo uma ação surpreendente, produzindo sensações e percepções experimentadas na ausência de eventos externos desencadeantes, privando o indivíduo de razão, de entendimento e da realidade. Essas sensações, no entanto, são na maioria das vezes interpretadas como sinais divinos, respostas aos desejos mais íntimos dos indivíduos que fazem uso desses compostos ou mesmo "soluções e caminhos apontados pelos deuses", levando os usuários a uma nova concepção de valores e até sobre o que é, ou não, realidade.

Primordialmente as plantas que produzem efeitos alucinógenos foram utilizadas com finalidades místicas, apresentando um papel importante em ritos religiosos de culturas primitivas. O alucinógeno permitia ao curandeiro comunicar-se com o mundo espiritual, realizar cura, fazer adivinhações, orientar a tribo nas estratégias de guerra. Em algumas culturas, os adolescentes, para ingressarem na vida adulta, passam por provas e fazem uso de plantas alucinógenas. São poucas as culturas no hemisfério ocidental que não utilizaram ao menos um alucinógeno em suas cerimônias mágico-religiosas.

O auge do uso de alucinógenos ocorreu durante a Idade Média na Europa, quando foram utilizados quase que exclusivamente para bruxaria. As principais plantas foram a mandrágora e a beladona. Também ocorriam muitos casos de intoxicação acidental pelo ceto contaminado com o fungo *Claviceps purpurea*. A intoxicação conhecida como "Fogo de Santo Antonio" era produzida pela presença de alcalóides do *ergot*, que causavam alucinação, gangrena e morte.

O problema do uso de plantas alucinógenas deve ser focado nos seus vários aspectos: bioquímico, psicológico, social, antropológico. Muitas plantas são usadas ainda hoje por alguns povos indígenas, especialmente no continente americano, em sacramentos, curas mágicas, ritos divinatórios. Segundo esses povos, as plantas contêm o "poder dos espíritos".

As visões fantásticas, fragmentadas, cheias de colorido ou significado simbólico que as substâncias provocam, são a fonte de uma procura cada vez maior, o que tem se constituído em problema social. Essas substâncias foram citadas durante as últimas décadas

de forma extremamente positiva ou extremamente negativa em várias músicas, filmes e livros.

Entretanto, a diferença entre a utilização de alucinógenos em nossa cultura e em sociedades pré-industriais refere-se à sua origem e ao seu propósito do uso. Todas as sociedades aborígenes consideram que plantas alucinógenas são presentes dos deuses e, às vezes, até o próprio deus (p.ex., o Soma). A revelância a essas plantas restringe seu uso a finalidades rituais, o que é evidentemente diferente do uso abusivo de nossa sociedade.

A concepção de nossa cultura é outra. Na grande maioria das vezes, os alucinógenos utilizados são sintéticos, comercializados ilegalmente com o objetivo de produzir prazer individual e imediato ou destruição da realidade presente. Eles fornecem nova visão do mundo imaginário, sem defesas, sem limite e inteiramente irracional. Estabelece-se a transgressão, principalmente, quando o usuário valoriza mais o imaginário do que o real.

No entanto, encontram-se atualmente rituais de seitas em que se faz uso de plantas como, por exemplo, a União do Vegetal (UDV), Barquinha e o Santo Daime e suas facções dissidentes. Fundamentados em direito constitucional de liberdade de culto e religião, não há restrições ao uso dessas plantas sob o aspecto forense, além de que nada consta sobre o principal componente na Lei Anti-drogas, Lei n. 11.343 de 23 de agosto de 2006 ou na Portaria n. 344 de 12 de maio de 1998, Substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, atualizada pela Resolução RDC n. 18 de 28 de janeiro de 2003.

A disseminação do uso de alucinógenos sintéticos cresceu a partir dos anos sessenta, a princípio como forma de questionamento da ordem social (p.ex., entre os *hippies*). Hoje, novos produtos estão chegando ao mercado, idealizados especificamente para o uso indevido e são conhecidos como "drogas desenhadas". Essas substâncias têm natureza química distinta, grande quantidade de impurezas e podem conter produtos secundários.

A abordagem sobre o uso dessa classe de substâncias psicoativas deve ser feita considerando-se todos os fatores acima mencionados. A finalidade de uso, o tempo e a frequência, assim como outras condições de exposição serão determinantes na manifestação dos efeitos produzidos pelos alucinógenos.

No primeiro Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas, realizado em 1999 pelo CEBRID, em 24 cidades do Estado de São Paulo, constatou-se o uso de 0,7% de alucinógenos e de 0,3% de anticolinérgicos. No 1º Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas realizado em 2001, em 107 cidades, os alucinógenos

representaram 0,6% (intervalo de 0,1 a 1,1%). Os resultados do V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas Entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras em 2004 indicam um uso de alucinógenos de 0,6% (uso na vida) e 0,7% (uso freqüente) enquanto que os compostos anticolinérgicos representam 1,2% de uso na vida.

Embora apresentem uma baixa freqüência de uso, os alucinógenos merecem destaque especial devido às suas características e finalidade de uso, e ainda em função de aspectos sociais e culturais. Principalmente também, em função da necessidade de se estabelecer os mecanismos de ação tóxica e alucinógena ainda não totalmente esclarecidos.

2. CONCEITOS

Os *Alucinógenos* são substâncias químicas que, em doses não tóxicas, produzem mudanças na percepção, no pensamento e no estado de ânimo. Os alucinógenos são também conhecidos como “drogas psicodélicas” principalmente nos EUA. Esse termo foi elaborado por um psiquiatra canadense Humphrey Osmond, em 1937, para diferenciar a terapêutica psicolítica (doses pequenas e freqüentes) do tratamento psicodélico (uso de uma ou duas doses grandes). Essa diferenciação não foi adotada e a palavra “psicodélico” passou a ser usada de forma geral para as substâncias que alteram subjetivamente a percepção e a razão.

Alucinação é um conjunto de percepções elaboradas pela mente e projetadas sobre os sentidos como se a sensação tivesse sido provocada por um agente de fato existente, uma sensação subjetiva que não corresponde a estímulos externos. Ocorre uma percepção sem um objeto, é um “erro mental” que atribui caráter de percepção a dados puramente subjetivos. No entanto, mesmo na ausência de um agente desencadeante, as sensações são “reais”, provocando reações de medo, prazer, dor, ansiedade e outras.

Apesar das alucinações se manifestarem usualmente por alterações visuais, elas também podem ser: auditivas (percepção de sons irreais), olfativas (relacionada com o olfato), gustativas (percepção de sabores irreais e normalmente desagradáveis) e táteis (vinculada ao tato e que tem geralmente um caráter obsessivo e desagradável).

Na avaliação dos efeitos produzidos por essas substâncias, deve-se diferenciar alucinação e delírio, conceitos muitas vezes empregados incorretamente. Delírio é uma construção intelectual mórbida, afastada da realidade e de convicção inabalável do paciente. Caracteriza-se pela estrutura biopsicológica do paciente. De

acordo com os dicionários médicos, o delírio “é uma perturbação mental de curta duração, acompanhada de alucinações, excitação mental, inquietude física e gira em torno de um determinado assunto – ciúme perseguição, grandeza”. Trata-se de uma convicção errônea baseada em falsas conclusões tiradas dos dados da realidade exterior. O delírio pode ser: paranóico (superioridade), esquizóide (introversão), astênico (obsessão), histérico (imaginação), e conter certeza intuitiva, ilusões sensoriais e fenômenos persecutórios. Distingue-se da alucinação por ser independente das impressões sensoriais e por apresentar idéias supervalorizadas, rigidamente ligadas à crença delirante.

Também é freqüente atribuir-se ao termo “alucinógeno” apenas efeitos decorrentes de *modificação das sensações* contudo, outras alterações tais como variação do humor, pensamento com idéias delirantes, também são alguns dos efeitos observados após utilização desses compostos.

Da mesma forma devemos diferenciar o efeito alucinógeno da alteração de percepção, onde há uma mudança da consciência, porém, não ocorre uma elaboração mental de um agente inexistente. Na alteração da percepção, as sensações são produzidas por agentes de fato existentes, ocorre modificação da consciência dos elementos do meio ambiente através de sensações físicas. Devido a essa diferenciação não deveríamos classificar a *Cannabis sativa* L., por exemplo, como um alucinógeno e sim como um perturbador do SNC.

É necessário incluir também nesta diferenciação as anfetaminas substituídas, as quais produzem perturbações no SNC nas doses usuais e alucinações apenas em doses excessivas. Estes compostos, embora estejam sendo tratados neste capítulo, hoje são classificados como substâncias entactógenas. A denominação entactógeno foi utilizada pela primeira vez por Nichols em 1986, justamente com a finalidade de diferenciar os efeitos produzidos por substâncias como o éxtase, daqueles produzidos por outras anfetaminas e pelos alucinógenos clássicos. Os efeitos enteógenos e entactógenos serão tratados mais adiante.

Grupos de substâncias que podem provocar alucinações

- 1.º grupo Substâncias que provocam alucinações quando em altas doses. Ação alucinógena está relacionada com a ruptura metabólica dos tecidos nervosos – etanol, metais, hidrocarbonetos.
- 2.º grupo Substâncias ditas delirantes – atropina, fenciclidina, triexifenidil.

3.º grupo. Substâncias alucinógenas propriamente ditas – LSD (dietilamida do ácido lisérgico), mescalina, psilocina.

3. CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA DOS ALUCINÓGENOS

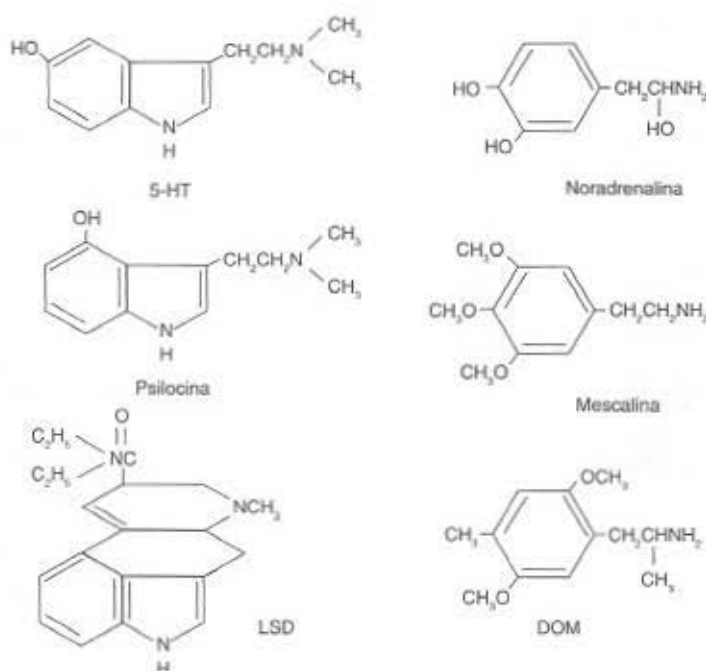
Os alucinógenos podem ser classificados de acordo com sua estrutura química em dois grupos, ambos apresentando estrutura semelhante aos neurotransmissores 5-hidroxitriptamina e norepinefrina, respectivamente, conforme ilustra a Figura 1.

A comparação das estruturas de alucinógenos com as de neurotransmissores 5-HT (5-hidroxitriptamina) e NA (norepinefrina) permite observar a existência de grande semelhança estrutural. Alguns alucinógenos apresentam um núcleo indolotilamina semelhante a 5-HT, como, por exemplo, o LSD e a psilocibina, enquanto a mescalina e o DOM apresentam um núcleo feniletilamina semelhante à norepinefrina.

O mecanismo de ação básico dos efeitos alucinógenos destas substâncias não está totalmente elucidado. É bem aceita a hipótese de que os efeitos centrais dos alucinógenos podem estar ligados às alterações da neurotransmissão serotoninérgica

central. Desde o primeiro receptor de serotonina descrito na literatura em 1957, os conhecimentos sobre esse sistema de neurotransmissão têm se desenvolvido extensivamente. Atualmente, incluem-se vários subtipos do receptor 5-HT (5-HT_{1A}, 1B, 1C, 1D, 5-HT₂, 3 e 4), localizados na periferia e em todo SNC como, por exemplo, região do córtex cerebral, sistema límbico e núcleo de rafe.

Os derivados de fenilisopropilamina interagem com alta afinidade e alto grau de correlação apenas com o receptor 5-HT₂ e com uma correlação menos significativa aos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}. Entretanto, outros dados farmacológicos sugerem que os dois últimos receptores mencionados podem não exercer papel de importância no mecanismo de ação dos alucinógenos. Como LSD tem efeitos alucinogênicos e comportamentais semelhantes aos de derivados fenilisopropilamínicos e demonstra alta afinidade pelo receptor 5-HT, parece que os efeitos psicoativos de ambos são mediados pela estimulação deste receptor. A ação extremamente potente do LSD indica um envolvimento secundário com o receptor 5-HT₁. Segundo alguns autores, os alucinógenos estimulam auto-receptores de 5-HT. Esses receptores exerceriam a função de inibir excessivas descargas dos neurônios serotoninérgicos.



1. Indolalquilaminas – LSD, psilocina, psilocibina, DMT (dimetiltryptamina).
2. Fenilalquilaminas – mescalina, DOM (dimetoxi metilanfetamina).

Figura 1. Derivados da indolalquilamina e fenilalquilamina.

4. PADRÕES DE USO DOS ALUCINÓGENOS

O auge da popularidade dos alucinógenos nos EUA foi no fim da década de 60. O abuso reaparece no início da década de 80, provavelmente devido ao surgimento das anfetaminas alucinogênicas.

A prevalência de uso de alucinógenos para ambos os sexos e idades entre 12 a 34 e 35 a 65 anos, foi avaliada no México, em estudo epidemiológico, onde se constatou que 0,67% de homens e 0,04% de mulheres entre 12 e 34 anos fazem uso dessas substâncias, enquanto que, dos usuários com faixa etária entre 35 e 65 anos, 0,32% são homens e 0,08% mulheres.

Em recente análise de tendência de uso de drogas (na vida) destacou-se a informação para o uso de anticolinérgicos, o qual variou de 0,5% a 1,2% num intervalo de cerca de dez anos, indicando a necessidade de políticas preventivas para este tipo de alucinógeno.

Questiona-se a indução de dependência pelo uso de LSD no que diz respeito à compulsividade. Quanto ao aparecimento de tolerância farmacodinâmica, após um breve período de uso ocorre manifestação intensa, assim como tolerância cruzada com outros alucinógenos. Não há evidências de síndrome de abstinência, porém seu uso crônico pode implicar em *flashback*, ansiedade e transtornos de personalidade.

Flashbacks são transtornos de percepção pós-alucinógena; trata-se de recorrência fragmentar de efeitos alucinógenos, por exemplo, distorções visuais, intensificação de uma cor percebida, aparente movimento de um objeto fixo, confusão de um objeto com outro, sintomas físicos, perda do limite do ego ou emoção intensa, que ocorre quando o indivíduo ingeriu alucinógeno no passado. *Flashbacks* são episódios de curta duração (segundos ou horas) e podem repetir exatamente os sintomas de uma alucinação anterior. São comumente relatados e podem também ser precipitados pela fadiga, intoxicação alcoólica ou pelo uso abusivo de maconha.

Tabela 1. Características de alguns alucinógenos.

Alucinógeno	Nomes populares	Dependência Física	Tolerância	Duração do efeito (horas)	Vias de administração
LSD	ácido, passaporte audiovisual	?	+	8-12	oral
mescalina (<i>peyote</i>)	mesc, botões cacto	?	+	8-12	oral
anfetaminas alucinógenas	2,5 DMA, MDA, DOM (STP) MDMA (Éxtase)	?	+	variável	oral e injetável
fenciclidina	PCP, pó de anjo, hog	+++	+	dias	oral, injetável e respiratória
análogos da fenciclidina	PCE, PCPy, TCP	+++	+	dias	oral, injetável e respiratória
psilocina e psilocibina	cogumelos	?	+	variável	oral, injetável, respiratória e mucosa
dimetil e dietil triptamina	DMT, DET	?	+	variável	oral, injetável, respiratória e mucosa
dimetilserotonina	bufotenina	?	+	variável	oral, injetável, respiratória e mucosa
ibogaína (<i>Tabernanthe-iboga</i>)	iboga datura	-	-	-	oral
mandrágora	saia branca	-	-	-	oral
atropina	mandrágora	-	-	-	-
ciclopentolato	-	-	-	-	mucosa
trixafenidil	Artane	-	-	-	oral

Legenda: - não determinado; + positiva; +++ intensa; ? duvidosa.

Fonte: Adaptado de WHO: Drug Enforcement Administration.

“**Bad trip**” (viagem ruim) é uma terminologia utilizada por usuários para designar um efeito adverso do uso da droga, como, por exemplo, sentimentos de perda do controle, distorções da imagem do corpo, alucinações bizarras e aterrorizantes, medo da insanidade ou da morte, desespero, tendência suicida. Alguns sintomas físicos também podem ser incluídos como suor, palpitação, náuseas, parestesia. Embora as reações adversas deste tipo sejam usualmente associadas aos alucinógenos, elas também podem se manifestar no uso de anfetamínicos ou outros estimulantes, anti-histamínicos e sedativos/hipnóticos.

5. LSD25 – DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉRGICO

É o mais conhecido e estudado alucinógeno sintético. Derivado de alcalóides do “ergot”, principalmente da ergotamina, os quais ocorrem naturalmente como produtos do metabolismo do fungo *Claviceps purpurea*, o LSD25 foi sintetizado em 1938, pelo químico alemão Albert Hoffmann.

O número 25 indica, segundo alguns autores, que ele é 25º produto de uma série de transformações químicas da molécula básica de ergotamina. Outros trabalhos afirmam que o número 25 é referência à dose necessária para produzir alucinações, isto é, 25 µg, ou, ainda, que corresponde à data em que foi descoberto, 2 de maio. A introdução de LSD no organismo é feita através da absorção sublingual. O usuário introduz um pequeno pedaço de papel de filtro impregnado com o LSD, no qual se verificam também vários desenhos, ilustrações ou então um pequeno cristal da substância, conhecido popularmente como “microponto”, comprimido redondo com 1,6 mm de diâmetro, predominante nos anos setenta. Quando o LSD foi introduzido no mercado ilícito, nos anos sessenta, era comum sua aplicação em diferentes materiais absorventes como açúcar, papel de filtro, pós farmacologicamente inertes que se introduziam em cápsulas vazias de gelatina. O conteúdo de LSD aplicado era bastante variável, entre 20 e 500 µg. Na década de oitenta o mais comum foi a dosagem sobre papel, porém não gotejando a droga sobre o papel, mas mergulhando o mesmo, pré-impresso, em solução de LSD, conseguindo-se, assim, maior uniformidade nas doses. Do papel impregnado fazem-se pequenos quadrados com aproximadamente 5 mm², que contêm cerca de 30 a 50 µg de LSD.

A absorção desta quantidade da substância provoca efeitos que aparecem de 35 a 45 minutos após a introdução e que duram aproximadamente 6 horas. Inicia-se então um estágio de recuperação com duração de 7 a 9 h após a administração, em que os

sintomas tendem a diminuir. Ocorre uma oscilação entre as alucinações e os sentidos normais, conhecidas como “ondas de LSD”. No estágio final são observados efeitos de tensão e de fadiga, que podem durar vários dias.

5.1. Estágios da ação do LSD

- período de latência (0,5 a 3 h)
- modificações físicas (sensação de frio, suor, midríase, dor de cabeça)
- período intermediário (medo, angústia)
- período de síndrome psíquica e afetiva
- modificação do tempo vivido
- modificação da sensação de espaço
- modificação das sensações do próprio corpo
- modificações afetivas
- modificação do curso do pensamento
- alucinações (principalmente visuais)
- conotação erótica e sensual (simbólica)
- lucidez relativa

A distribuição de LSD se verifica em diversos órgãos, principalmente rim, fígado e pulmão, enquanto que no sangue, tecido adiposo e cérebro a concentração é comparativamente menor. No cérebro a concentração não excede a 0,01% da dose administrada.

5.2. Mecanismo de ação

As alterações nas funções serotoninérgicas do cérebro têm sido envolvidas no mecanismo de ação do LSD e de outros alucinógenos. A hipótese é de que ocorra estimulação específica de receptores de serotonina (5-HT). O LSD mostra uma alta afinidade por quatro subtipos de receptores serotoninérgicos, 5-HT₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}. Porém, há indicações de que apenas o receptor 5-HT₂ mostra alta afinidade por LSD e outros potentes alucinógenos do tipo fenilisopropilamina como, por exemplo, a mescalina. Os efeitos alucinógenos extremamente potentes do LSD podem indicar também um efeito secundário com o receptor 5-HT₁ no seu mecanismo de ação.

6. DERIVADOS ANFETAMÍNICOS

Como já foi mencionado, atualmente existe um aumento da oferta e do consumo de novas drogas ou combinações de drogas, sintetizadas com finalidade de consumo ilícito. As anfetaminas com anel substituído, têm sido as mais encontradas no mercado ilegal, sendo que nenhum destes derivados é comercializado, até o momento, como droga aprovada, exceto

o DMA utilizado na indústria fotográfica. Nenhuma destas anfetaminas substituídas tem uso médico aceito; portanto, as substâncias vendidas no mercado ilícito são provenientes de laboratórios clandestinos.

Essas drogas são normalmente encontradas na forma de pó, de cor variável entre o branco ou bege e o amarelo ou pardo, em função do volume e tipo de impurezas e adulterantes, apresentando com frequência um odor caracterizado pela presença de resíduos de solventes. Em alguns casos podem ser comercializados na forma de cápsulas gelatinosas ou comprimidos. São introduzidas no organismo predominantemente através da via oral.

Apesar de algumas substâncias estarem incluídas na relação de drogas ilícitas do Convênio Internacional sobre Psicotrópicos desde 1977, como por exem-

plo o DOM, a maioria das anfetaminas alucinógenas foi incluída na lista de 1986.

Estes compostos diferem apenas na velocidade e duração da ação, potência e capacidade de modificar o ânimo, produzindo ou não alucinações.

6.1. Dimetoxianfetamina (2,5-dimetóxi-4-metilanfetamina, DOM, STP)

A denominação dessa substância faz alusão à marca de aditivo de gasolina STP (*Specially Treated Petroleum*) e, posteriormente, foi interpretada pela comunidade hippie como Serenidade, Tranquilidade e Paz. Foi sintetizada em 1963 e em 1967 surgiu nos EUA, comercializada em forma de comprimidos de 10 mg. Como alucinógeno é 100 vezes mais potente que a mescalina e cerca de 30 vezes menos potente que o LSD.

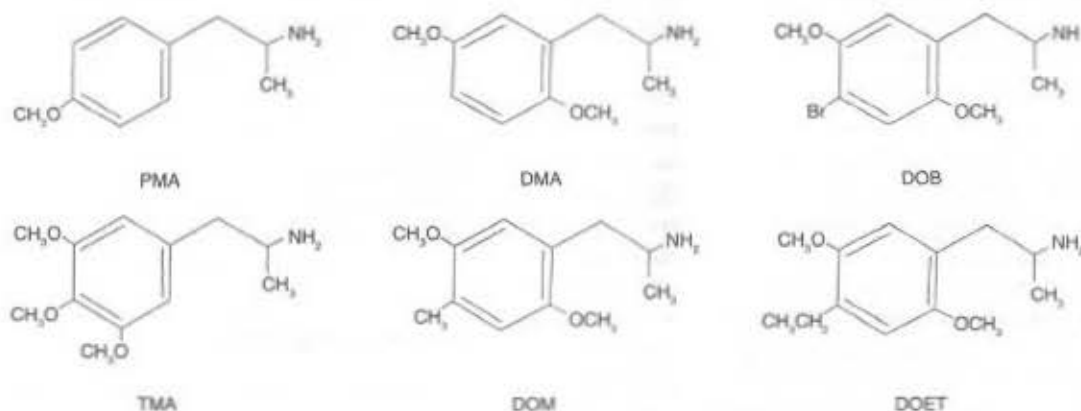


Figura 2. Derivados anfetamínicos.

Tabela 2. Derivados anfetamínicos com anel substituído.

Sigla	Nome químico	Fórmula química	Dose efetiva
PMA	4-metoxianfetamina	$C_{10}H_{13}NO$	50 mg
DMA	2,5-dimetoxianfetamina	$C_{11}H_{13}NO_2$	30 mg
TMA	3,4,5-trimetoxianfetamina	$C_{12}H_{15}NO_3$	200 mg
DOB	2,5-dimetóxi-4-bromoanfetamina	$C_{11}H_{13}BrNO_2$	2 mg
DOM, STP	2,5-dimetóxi-4-metilanfetamina	$C_{12}H_{15}NO_2$	10 mg
DOET	2,5-dimetóxi-4-etilanfetamina	$C_{13}H_{17}NO_2$	4 mg
MDA	3,4-metilenodioxianfetamina	$C_{10}H_{13}NO_2$	230 mg
MMDA	3-metóxi-4,5-metilenodioxianfetamina	$C_{11}H_{15}NO_3$	150 mg
MDMA, Êxtase	3,4-metilenodioximetanfetamina	$C_{11}H_{15}NO_2$	100 mg

Os primeiros efeitos surgem após cerca de 90 minutos e se intensificam gradativamente, atingindo o pico após 3 a 4 horas. Doses de 10 a 20 mg via oral perduram por 16 a 24 horas. Os sintomas se caracterizam por náuseas, vômito, sudorese, tremores, midríase, hipertensão arterial, taquicardia e hipertermia, alterações da senso-percepção como imagens múltiplas, borradas, vibrantes e distorcidas. Muitas vezes ocorre uma *bad trip*, ou seja, alucinações ruins, seguidas de um sentimento de medo e pânico incontroláveis. Em consequência destes sentimentos, muitas vezes os indivíduos são levados a cometer atos insanos, podendo incorrer em incidentes até fatais.

6.2. 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, Êxtase)

A MDMA foi primeiramente desenvolvida como supressor do apetite em 1914, mas nunca comercializada. Na década de 1970, um pequeno número de psiquiatras passam a utilizá-la em psicoterapias. A partir de 1983, a MDMA torna-se uma droga recreacional, popular especialmente entre estudantes. Segundo dados da Organização das Nações Unidas, estima-se que cerca de 0,2% da população global com idade acima de 15 anos consuma Êxtase. Aproximadamente 40% do consumo mundial deste tipo de droga de abuso ocorre na Europa, seguido pela América do Norte onde cresce seu consumo, o mesmo ocorrendo no Leste Europeu e países em desenvolvimento das Américas, África do Sul e sudeste asiático. Países como Holanda, Bélgica e Luxemburgo são responsáveis pela produção de 80% da MDMA consumidos no mundo.

O uso deste tipo de droga de abuso ocorre principalmente nos fins de semana e está associado a eventos sociais como festas *rave* e baladas. A dose usual por noite é entre um e dois comprimidos, o que corresponderia a uma concentração de MDMA entre 100 e 300 mg por noite. A quantidade ingerida costuma ser maior entre indivíduos que a usam frequentemente.

Peculiaridades deste tipo de drogas de abuso como a facilidade de uso quanto à via de introdução (via de regra, oral) e sua discreta forma de apresentação (pequenos comprimidos) acabam por facilitar o tráfico e a difusão destas drogas entre usuários. Isto porque enquanto outras substâncias ilegais geralmente exigem local reservado e acessórios para seu uso, o Êxtase não exige preparação alguma e pode ser consumido com muita discrição em qualquer lugar. Além disso, as quantidades relacionadas ao uso individual minimizam o risco de ser identificado e apreendido pela polícia.

O Êxtase é comercializado principalmente na forma de comprimidos que possuem grande variedade de cores, formas e tamanhos, estampados com vários tipos de figuras e logotipos. Pode também ser vendido na forma de cápsulas ou em pó. A semelhança de outras drogas vendidas no mercado ilícito, a dose e a pureza destes comprimidos podem variar muito. A concentração típica presente nos comprimidos varia entre 50 e 150 mg de MDMA, podendo haver variações na concentração que pode chegar a 70% ou mais. Dentre os principais adulterantes (substâncias adicionadas para mimetizar os efeitos estimulantes da MDMA) presentes nos comprimidos estão a MDEA (3,4-metilenodioxietilamfetamina, *Eve*), MDA, PMA (para-metoxianfetamina), efedrina, cafeína, dextrometorfano e cetamina.

6.2.1. Toxicocinética. A via pela qual ocorre a auto-administração do Êxtase é quase que exclusivamente a oral, na forma de comprimidos ou cápsulas. Existem raros relatos sobre a administração da droga por outras vias, como a intravenosa e a intranasal.

A MDMA é prontamente absorvida no trato intestinal e atinge pico de concentração plasmática aproximadamente duas horas após a administração. Esta substância não possui comportamento farmacocinético linear e dose-dependente. Sua biotransformação é fundamentalmente hepática, mediada principalmente pelo citocromo P-450. Outras enzimas estão envolvidas nestes processos de degradação, sendo que algumas delas parecem sofrer saturação em concentrações baixas da substância ativa.

Variações genéticas determinam diferenças na atividade da enzima CYP2D6, o que pode ter efeito sobre a toxicidade da MDMA. A atividade desta enzima é geneticamente determinada, sendo que, mais de 10% da população caucasiana apresenta deficiência para a mesma. Desta forma, indivíduos podem apresentar com metabolismo rápido ou lento para compostos biotransformados pela CYP2D6, possuindo portanto susceptibilidade diferente à droga, o que explica a extensa faixa de concentração relacionada à intoxicação aguda e aos efeitos neurotóxicos das metilenodioxianfetaminas.

A eliminação da MDMA é relativamente lenta, com meia-vida plasmática da ordem de 8 horas. Alguns produtos de biotransformação da MDMA possuem atividade farmacológica, em especial a MDA, razão pela qual alguns efeitos do Êxtase podem durar mais do que o tempo de permanência da MDMA no organismo.

6.2.2. Toxicodinâmica. A MDMA possui estrutura química similar às catecolaminas endóge-

nas (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e atua no cérebro aumentando a atividade de, pelo menos, três neurotransmissores: serotonina, dopamina e noradrenalina. Como outras anfetaminas, a MDMA aumenta a liberação destes neurotransmissores nas fendas sinápticas, aumentando a atividade cerebral. Possui maior atuação sobre a serotonina, principal neurotransmissor responsável pela regulação do humor, sono, dor, emoções, apetite e comportamentos. Pela liberação de grande quantidade de serotonina, inibição da sua recaptação, e também por interferir em sua síntese, a MDMA leva ao comprometimento da depleção deste neurotransmissor e, como resultado é necessário considerável espaço de tempo para a restauração nos estoques necessários para realização de importantes funções fisiológicas e psicológicas. Desta forma, o uso crônico desta substância leva à depleção de serotonina, podendo causar danos às vezes irreversíveis aos neurônios responsáveis pela liberação deste neurotransmissor.

Esta fenilalquilamina atua de dois modos distintos sobre os neurônios serotoninérgicos: impede que o transportador de serotonina retire o neurotransmissor da fenda sináptica, pois a MDMA bloqueia este transportador (impedimento da recaptação de serotonina) e, segundo, pode fazer com que o transportador de serotonina atue de modo reverso, transportando-a do interior do neurônio pré-sináptico para a fenda sináptica. Assim, a maior concentração de serotonina presente na fenda determina mais receptores ativados, o que constitui o principal mecanismo de ação da MDMA sobre a fisiologia cerebral.

A MDMA e seus análogos são geralmente produzidos como mistura racêmica, mas os estereoisômeros diferem em vários aspectos importantes. O isômero S(+)-MDMA é mais potente que o R(-)-MDMA na produção dos efeitos subjetivos característicos do Êxtase. Alguns estudos sugerem que o isômero R(-) está mais relacionado com os efeitos semelhantes aos da mescalina e ao LSD, e que, portanto estariam relacionados aos efeitos alucinógenos reportados, enquanto que o isômero S(+) estaria mais relacionado com os efeitos semelhantes à anfetamina. Os enantiômeros diferem também quanto a intensidade dos efeitos provocados, sendo que o isômero S(+) apresenta maior potência que o isômero R(-). Neste aspecto a MDMA difere de outras anfetaminas alucinógenas, como a 2,5-dimetóxi-4-metilamfetamina (DOM), as quais invariavelmente são mais ativas na forma R(-).

Os efeitos causados pelas metilenodioxianfetaminas variam de acordo com a dose, frequência e duração do uso. De modo geral, os efeitos desejados por muitos usuários são aqueles produzidos por bai-

xas doses usadas esporadicamente. A MDMA produz significativo aumento na vivacidade, paciência e sensação de energia, despertar sexual e adiamento da fadiga e do sono. Os efeitos fisiológicos observados são descritos como um aumento da euforia, bem-estar, percepção sensorial aguçada, melhora na sociabilidade, extroversão, aumento na sensação de intimidade e proximidade com outras pessoas, maior tolerância à opinião e sentimentos alheios. Estes últimos efeitos levam a afirmar que a MDMA representa uma classe distinta entre as drogas de abuso designadas como "entactógenos", termo que designa o grupo de substâncias que agem facilitando a comunicabilidade e a sociabilidade, sendo por esta razão de grande utilidade como adjuvante em sessões de psicoterapia.

De acordo com a *American Psychiatric Association*, o Êxtase causa dependência por preencher quatro critérios de diagnóstico: é utilizado mesmo com conhecimento dos seus efeitos adversos, é consumido em doses maiores que as planejadas, induz tolerância e causa "ressaca" caracterizada por cansaço, insônia e depressão. A caracterização da tolerância apresenta certas dificuldades, uma vez que pode ocorrer em maior grau para os efeitos colaterais indesejáveis, limitando assim, o consumo de doses elevadas e frequentes.

Mesmo tendo reputação de droga segura, os efeitos agudos causados pelo uso do Êxtase (hipertermia, complicações cardiovasculares, falência renal e hepática) podem levar à morte. Como a ação básica, ocorre aumento do despertar e da vigília, aumento da tensão muscular, manifestada por contratura da mandíbula, bruxismo e movimentos constantes das pernas. O aumento da atividade muscular, somado à ação direta do Êxtase no sistema termorregulador do cérebro, leva a um aumento na temperatura corpórea. Rigidez e dor nos membros inferiores e na região inferior das costas são queixas frequentes durante os primeiros 2-3 dias após o uso de MDMA. Dor de cabeça, náuseas, diminuição do apetite, visão turva, boca seca e insônia são outros sintomas físicos relatados após a experiência do uso deste tipo de droga. Os efeitos psicológicos indesejados resultantes da intoxicação aguda por MDMA representam uma resposta exagerada dos efeitos desejados e buscados pelo usuário. Como exemplo o aumento da vigília, se em excesso, é convertido em hiperatividade, confusão e insônia. Outras queixas relacionadas ao uso de MDMA incluem alucinação leve, despersonalização, ansiedade, agitação, comportamentos bizarros e repetitivos. Ocasionalmente estes sintomas podem levar a um ataque de pânico, delírio ou até episódios curtos de psicose (pouco frequentes).

O conceito de que a MDMA é uma droga segura, segundo usuários, é falso, pois além de causar

alterações da percepção que comprometem a habilidade, por exemplo, em dirigir, existem relatos de intoxicações agudas envolvendo estas substâncias utilizadas isoladamente ou em associação com etanol e outras drogas de abuso. O quadro clínico mais frequentemente associado à intoxicação aguda por Éxtase é caracterizado por lesão hepática grave (podendo ocorrer necrose do tecido hepático), hipertermia associada ou não à rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada e falência renal. Outras complicações frequentemente relatadas incluem hiponatremia, estupor catatônico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóide ou isquemia cerebral. Concentrações sanguíneas de MDMA superiores a 1.000 µg/mL são potencialmente fatais, enquanto que concentrações inferiores a 0,6 µg/mL são capazes de levar a quadros de intoxicação aguda em indivíduos susceptíveis. As intoxicações por MDMA ou MDEA não podem ser diferenciadas clinicamente, mas apenas através de análises toxicológicas em amostras de urina ou sangue, uma vez que a identificação de MDEA nestes fluidos pode ser considerada como indicativo do uso de *Eve*, já que esta substância não aparece como produto de biotransformação do MDMA.

Algumas mortes associadas ao uso de MDMA envolvem aumento da temperatura corpórea (síndrome hipertérmica), o que é devido à atuação desta substância sobre as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas que regulam a temperatura corpórea. Os casos de hipertermia induzida pelo Éxtase são provavelmente o resultado da soma de vários fatores: a ação da substância sobre o sistema termorregulador do cérebro e a vasoconstrição periférica induzida por este, que diminui a perda de calor corpóreo. As atividades físicas intensas, reposição inadequada de eletrólitos e líquido e as altas temperaturas muitas vezes encontradas nas festas *raves*, aumentam de modo significativo os riscos de hipertermia.

Dependendo da dose e frequência do uso, MDMA pode causar alterações hepáticas e renais graves, que podem resultar até mesmo na falência do órgão. O uso crônico pode levar ao desenvolvimento de neurotoxicidade, especialmente dos neurônios serotoninérgicos, podendo ocasionar quadros de depressão e debilidade da atuação cognitiva, pois leva a uma diminuição na densidade deste tipo de célula nervosa.

6.3. Brolanfetamina (2,5-dimetóxi-4-bromoanfetamina, DOB)

A 2,5-dimetóxi-4-bromoanfetamina (DOB) é um derivado anfetamínico dotado de poderosa ação agonista sobre os receptores de serotonina, atuando

principalmente nos receptores 5-HT₂ e assim causando alucinações intensas e potencial para causar tolerância em usuários crônicos.

Esta substância foi sintetizada pela primeira vez por Alexander Shulgin, tendo como precursora a 2,5-dimetoxianfetamina (2,5-DMA). Possui características físico-químicas similares a 2,5-dimetóxi-4-bromofeniletilamina (2C-B), contudo a DOB é capaz de produzir efeitos alucinógenos mais duradouros que o análogo.

É comumente comercializada na forma de cápsulas, comprimidos e raramente impregnada em selos (como o LSD), sendo que a quantidade de princípio ativo pode variar entre 0,75 mg e 2 mg. Como a quantidade de substância ativa presente nas cápsulas de DOB é ínfima, apresentando apenas resquícios de pó branco em seu interior, esta droga popularizou-se no Brasil com o nome de "Cápsula do Vento", em analogia a aparente ausência de material.

A dose usual é de uma cápsula por noite, contendo entre 0,75 e 2 mg, administrada por via oral. Os efeitos experimentados pelos usuários incluem sensação de bem-estar, aumento da vigília, da atividade auditiva e visual (com aumento na percepção de cores e texturas). Doses de 2,8 mg podem levar ao aparecimento de efeitos indesejados como câimbras com dores musculares e flashes de alucinação. As situações de overdose são esperadas em doses de 3,5 mg ou mais, que podem levar ao quadro de perda de memória, comportamento irracional e violento.

Duas peculiaridades importantes ajudam a entender as intoxicações agudas causadas pela DOB: primeiro, a dose efetiva (geralmente uma cápsula) e a dose tóxica (aproximadamente duas cápsulas) são muito próximas. O segundo fator importante é o espaço de tempo relativamente grande entre a ingestão da droga e o aparecimento dos primeiros efeitos pelo usuário: para maioria dos indivíduos que experimentam esta droga, os primeiros podem demorar até três horas para serem percebidos, o que pode levar o usuário a acreditar que a dose administrada não foi suficiente para causar o efeito buscado, levando-o a ingestão de uma segunda dose, o que pode resultar em situações de *overdose*. Os principais sintomas da intoxicação aguda são as convulsões, os espasmos vasculares, vômito, diarreia, tremores, agitação e psicose com alucinações visuais intensas. Os efeitos da DOB são prolongados, podendo durar de 8 a 24 horas dependendo de características do indivíduo e da dose administrada.

Assim como acontece com a maioria das fenilalquilaminas que atuam sobre o SNC, os isômeros ópticos da DOB possuem atividades distintas onde o isômero "R" possui maior atividade do que o isômero "S".

Em estudos com animais, foi observado que os picos de concentração plasmática da DOB ocorrem de duas a três horas após a administração. A concentração máxima da substância no fígado ocorre de 0,5 a 1,5 horas; já no cérebro, o pico de concentração da DOB só ocorre de 3 a 6 horas após administração, o que ajuda a explicar o grande intervalo de tempo existente entre a ingestão e o aparecimento dos efeitos no usuário. Recentemente, Ewald *et al.* estudaram o metabolismo da DOB pela administração oral desta substância a ratos. Os autores observaram que sua biotransformação ocorre principalmente por *O*-desmetilação e por desaminação oxidativa. A excreção ocorre principalmente através da urina, onde é possível identificar a presença da substância inalterada, bem como seus produtos de biotransformação conjugados a radicais sulfato e glicuronídeo.

7. FÁRMACOS UTILIZADOS COMO ALUCINÓGENOS SECUNDÁRIOS

7.1. Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos de ação central estão também listados na tabela de classificação de substâncias psicoativas, considerados como antagonistas de fibras nervosas parassimpáticas; provocam sensação de bem-estar, euforia, interação social aumentada, agitação, ansiedade, alucinações visuais e quadro confusional, assim como taquicardia, aumento da pressão sanguínea, boca seca, midríase, constipação intestinal e incoordenação motora. Em doses muito elevadas podem ocorrer parada respiratória, coma e morte.

O ciclopentolato faz parte da composição de colírio antimuscarínico, o qual inibe o sistema nervoso parassimpático e tem ação sistêmica devido à absorção pela mucosa.

Atua sobre o sistema nervoso central produzindo sedação, tranquilização, amnésia, confusão mental, obnubilação e alucinações. Nos últimos dois anos, vários casos de apreensão deste medicamento foram constatados, devido ao uso recreacional. A partir de 1993, passou a integrar a lista de substâncias controladas pela Portaria nº 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

O triexafenidil (cloridrato de 3-(1-piperidil)-1-fenil-1-ciclohexil-1-propano ou Artane®) é outro fármaco anticolinérgico que possui uso abusivo como alucinógeno. Na terapêutica, é utilizado no tratamento da Síndrome de Parkinson. Tem sido utilizado como droga de abuso devido aos seus efeitos colaterais, como tontura, alterações visuais, agitação e confusão mental. Apesar de ser um medicamento

de venda controlada, maior atenção deve ser dada a este medicamento, em função do número de ocorrências de uso abusivo.

7.2. Cicloexilperidina (fenciclidina; PCP; Pó de anjo)

A fenciclidina foi inicialmente introduzida como anestésico na década de 50 e, a partir de 1960, seu uso foi restrito à medicina veterinária (Serylan®). É uma substância psicoativa com efeitos depressores no SNC, estimulantes, analgésicos e alucinógenos.

No mercado ilícito, foi produzida na forma de comprimidos ou cápsulas e recebeu o nome de PCP ou *PeaCe Pill*, desde 1966 em São Francisco, de onde atravessou rapidamente os EUA aparecendo em Nova York com o nome de "Hog". Muitos laboratórios passaram a produzir PCP com grande número de impurezas, tornando-o ainda mais tóxico, levando a alucinações, coma e morte de usuários.

É uma droga relativamente barata e fácil de sintetizar. Pode ser introduzida por via oral, intravenosa ou aspirada, porém usualmente é fumada. Assim, o PCP toma-se um constituinte primário das "drogas de rua", misturado com anfetamina, cocaína, mescalina, THC, LSD e outros. Foi detectado em 184 das 237 amostras de drogas apreendidas, dificultando a análise dos efeitos em função da grande variedade dessas interações. Os efeitos começam em aproximadamente 5 minutos e atingem o pico máximo em 30 minutos, persistindo por 4 a 6 horas, embora efeitos residuais possam durar vários dias.

Os sintomas produzidos são variáveis e podem persistir por vários dias, pois a substância apresenta uma cinética cíclica, uma vez que é secretada no estômago e reabsorvida no intestino. Quando consumida em quantidades moderadas, os sintomas são caracterizados por alienação, fala arrastada e incoerente, perda de coordenação seguida de sensação de força e invulnerabilidade, olhar vago, movimento rápido dos olhos, alucinações auditivas, distorção da imagem e ansiedade aguda, em doses orais que variam de 7,5 a 10 mg. O uso contínuo acarreta paranóia, hostilidade violenta e psicoses indistinguíveis da esquizofrenia, podendo se manifestar apenas com uma única dose. Os dados patológicos não são característicos.

Estudos sobre efeitos decorrentes de uso a longo prazo sugerem que as mudanças no nível de PCP e de seus produtos de biotransformação, ocasionadas pela indução enzimática pelo próprio PCP, são responsáveis pelas alterações na resposta à droga. O tratamento crônico de animais com PCP altera significativamente sua distribuição, particularmente no

cérebro. Essas pesquisas determinaram um envolvimento do citocromo P-450 na biotransformação da substância, aumentando o nível de seus produtos. Parte do metabolismo é mediada também por enzimas desidrogenases, indicando que existem diversas vias para a biotransformação.

Mesmo que o uso indevido de fenciclidina não seja acompanhado de síndrome de abstinência, é bastante evidente o uso compulsivo. Uma dose única, normalmente fumada com tabaco, pode provocar grave psicose tóxica, de caráter esquizofrênico e acompanhada de acessos delirantes, confusão mental e um comportamento violento ou autodestrutivo. Transtornos como ilusões, delírio e alterações de humor são observados. Como no caso de outros alucinógenos, não se sabe se tais transtornos são efeitos específicos da droga ou uma manifestação de vulnerabilidade preexistente.

7.3. Cetamina

A cetamina (2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexanona) é um fármaco anestésico derivado do cloridrato de fenciclidina, sintetizado 1965 e tendo como principal uso a anestesia em humanos e animais. É referida na literatura como “anestésico dissociativo”, devido a uma perda sensorial marcante e analgesia, assim como amnésia e paralisia do movimento, sem perda real da consciência, ocorrendo intensa sensação de dissociação do meio.

Como droga de abuso, a cetamina produz efeitos alucinogênicos similares àqueles da fenciclidina. À semelhança do Êxtase, a cetamina tem sido muito utilizada em festas *rave*, sendo conhecida como “K” ou “Special K”. Em doses baixas, a cetamina produz melhora no humor, alucinações visuais, desprendimento da realidade, aumento da sociabilidade e comunicabilidade. Em doses elevadas, pode causar redução da função motora, amnésia e delírios, como experiências como saída do próprio corpo ou proximidade à morte, podendo haver ainda episódios de *flashbacks*.

Por causar amnésia temporária, a cetamina tem sido utilizada ainda com droga facilitadora de crimes como assalto e estupros, onde o criminoso adiciona a droga à bebida da vítima em bares ou festas e aproveita-se do entorpecimento da vítima para cometer o crime.

7.4. GHB – ácido gama hidroxibutírico

O GHB ou ácido gama hidroxibutírico é mais uma substância usada em festas noturnas, chamadas festas “rave” (rave = delírio, entusiasmo). Conhecido como “líquido X” ou êxtase líquido, a droga é facilmente adquirida durante estas festas ou até mesmo pela

Internet. A droga já foi usada como anestésico e por fisiculturistas, como alternativa ao uso de esteróides e atualmente sua utilização passou a ser recreacional. Uma das grandes preocupações da sociedade sobre o consumo é o fato de o GHB estar relacionado com atos de violência sexual. O ácido gama hidroxibutírico e seus produtos de biotransformação, gama butirólactona (GBL) e 1,4 butanodiol (1,4 BD), causam depressão do SNC. Doses subanestésicas elevam o nível de dopamina central, provocando um estado de alerta e felicidade e sendo erroneamente comparado com o êxtase (MDMA). Elevadas doses provocam efeito depressor central. O GHB é uma droga altamente potente, mesmo em pequenas doses pode causar intoxicações intensas. Um dos problemas do uso de GHB está na pequena diferença entre as doses que podem provocar o efeito desejado ou as que causam intoxicações agudas (“overdoses”). A droga é comercializada no estado líquido incolor, inodora e de sabor levemente salgado, é usualmente consumida juntamente com bebidas alcoólicas, o que torna o uso extremamente perigoso, pois o etanol potencializa os efeitos depressores do GHB. O início do efeito acontece em 10 a 30 minutos e pode durar de 2 a 5 horas. Como qualquer anestésico, a segurança da droga está diretamente relacionada a cálculos exatos de peso, metabolismo, pressão sanguínea e sensibilidade – dados que variam de pessoa para pessoa. Os sintomas mais frequentes após a ingestão são euforia, sedação, diminuição da inibição, vertigens, perda de visão periférica, agitação e inconsciência, podendo chegar à perda temporária de memória e amnésia. Os efeitos de doses elevadas são caracterizados por náusea, vômito, incontinência, distúrbios visuais, ataxia severa, bradicardia, hipotensão, hipotermia, depressão respiratória, delírio, baixo nível de consciência e inconsciência. Nos Estados Unidos e na Europa a droga já está bastante difundida, mas a dificuldade de diagnóstico ainda é grande. Relatos sobre o assunto confirmam que muitas pessoas vêm a óbito antes de chegar ao socorro médico ou chegam inconscientes, além de apresentarem sintomas e efeitos tóxicos. Por isso, é de grande importância entre os profissionais de saúde a discussão sobre o GHB, devido à carência de documentação científica e o crescente uso recreacional, além da preocupação da sociedade devido ao destaque dado pela mídia ultimamente.

8. PLANTAS ALUCINÓGENAS

8.1. Ayahuasca – *Banisteriopsis caapi*

O cipó *Banisteriopsis caapi* é da família Malpighiaceae, nativa da Amazônia e dos Andes, também conhecida como Ayahuasca, Yajé ou Oasca. Possui

em sua composição alcalóides β -carbolinas inibidoras da MAO, sendo que os de maior concentração são: harmina, harmalina e tetra-hidro-harmalina. A concentração desses alcalóides varia de 0,05 a 1,95%.

Esta planta é usada em rituais indígenas, nos quais é produzida uma bebida alucinógena que, quando ingerida, segundo seus usuários, "libera a alma de seu confinamento corporal".

No Brasil, as seitas religiosas União do Vegetal (UDV) e Santo Daime fazem utilização de uma "beberagem" (chá) desta planta, associada a outra planta, *Psycotria viridis*, fundamentadas em tradições indígenas. A UDV tem como instrumento de transmissão aos homens "uma prática ordenada pela força superior no sentido de ensiná-los a se conduzir sobre a terra". Nestes ensinamentos, a luz ao espírito humano vem pelo efeito da ingestão do chá.

A *Psycotria viridis*, planta da família Rubiaceae, possui em sua composição o alcalóide derivado indólico N, N-dimetiltriptamina (DMT) em concentração de 0,1 a 0,66% que age sobre os receptores da serotonina.

Baseado em análises quantitativas do chá, 200 ml de Ayahuasca possui 30 mg de harmina, 10 mg de tetra-hidro-harmalina e 25 mg de DMT. Em camundongos, 5 mg/kg de harmalina causa 100% de inibição motora por duas horas. Essa dose seria em adultos o equivalente a 375 mg em 75 kg, porém é provável que metade dessa dose também tenha efeito. Como são inibidoras da MAO, as β -carbolinas podem aumentar os níveis de serotonina no cérebro e o efeito primário de altas doses dessas substâncias é a sedação provocada pelo bloqueio da desaminação da serotonina. No chá da Ayahuasca, as β -carbolinas, inibem a MAO protegendo o DMT da degradação pela mesma.

8.1.1. Mecanismo de ação do DMT e das β -carbolinas. Antes que se possa entender o mecanismo de ação dos alcalóides encontrados no chá da Ayahuasca, faz-se necessário o entendimento do mecanismo endógeno. A serotonina (5-HT), se distribui amplamente nos tecidos animais. Na glândula pineal, atua como precursora da melatonina, um hormônio estimulador dos melanócitos. Mais de 90% da serotonina do organismo são encontrados nas células enterocromafins do trato gastrointestinal (TGI). No sangue, a serotonina é encontrada nas plaquetas, que são capazes de concentrar a amina por meio de um mecanismo transportador ativo. É encontrada também, nos núcleos da rafe do tronco cerebral, que contém corpos celulares de neurônios triptaminérgicos (serotoninérgicos) que sintetizam, armazenam e liberam a serotonina como seu transmissor.

Os neurônios serotoninérgicos cerebrais estão envolvidos em diversas funções como sono, humor, regulação da temperatura, percepção da dor e regulação da pressão arterial. Pode estar envolvida ainda com condições patológicas tais como depressão, ansiedade e enxaqueca. Neurônios serotoninérgicos são encontrados, também no sistema nervoso entérico do TGI e em torno dos vasos sanguíneos. A serotonina é metabolizada pela monoaminoxidase (MAO) em 5-hidroxindolacetaldeído.

Os principais efeitos da serotonina no sistema cardiovascular são: contração do músculo liso e vasoconstricção potente (exceto em músculos esqueléticos e no coração); no coração causa vasodilatação e agregação plaquetária ocasionada pela ativação do receptor 5-HT₂ de superfície. No TGI causa contração da musculatura lisa, aumentando tônus e facilitando o peristaltismo. A produção excessiva de serotonina em tumores associa-se a uma diarreia intensa.

O DMT é um potente alucinógeno quando usado por via parenteral na dose de 25mg. Sua ação é agonista dos receptores 5HT_{1a}, 1b, 1d e do 5HT_{2a} e 2c. Porém, por via oral, ele é inativado por desaminação sofrida sob ação da enzima monoaminoxidase (MAO) intestinal e hepática. Os efeitos aparecem em aproximadamente de 30 a 45 minutos e podem durar até quatro horas.

As β -carbolinas têm propriedades alucinógenas e, portanto, contribuem para a atividade da bebida Ayahuasca. Como são inibidoras da MAO, as beta carbolinas inibem a desaminação intestinal do DMT, possibilitando a chegada deste ao cérebro mesmo por via oral. Além disto, elas ainda aumentam os níveis de serotonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina no cérebro. Os efeitos sedativos primários de altas doses de β -carbolinas são resultantes do bloqueio da desaminação da serotonina. A tetra-hidro-harmina (THH) é a segunda β -carbolina mais abundante no chá, e atua como um fraco inibidor da recaptação do receptor 5HT e inibidor da MAO. Portanto, o THH pode prolongar a meia-vida do DMT por bloquear a sua recaptação intraneuronal. Por outro lado, a THH pode bloquear a recaptação neuronal da serotonina, resultando em altos níveis de 5HT na fenda sináptica e pode atenuar os efeitos da ingestão oral do DMT por competir com os sítios receptores pós-sinápticos.

A mistura das duas plantas potencializa a ação das substâncias ativas, pois o DMT é oxidado pela MAO, a qual está inibida pela harmina, acarretando aumento nos níveis de serotonina, o que causa impulsão motora para o sistema límbico, no sentido de aumentar a sensação de bem-estar do indivíduo, criando condições de felicidade, contentamento, bom apetite, impulso sexual, equilíbrio psicomotor

e alucinações. Os efeitos iniciais são caracterizados por vertigem, náuseas, euforia e excitação agressiva. Um dos principais efeitos refere-se à alucinação de visualização de animais, comunicação com divindades ou demônios e voo pelos ares a lugares distantes. É devido a estes efeitos que a mistura foi e continua sendo utilizada com finalidade mística e ritual.

Nos últimos anos, várias discussões sobre a permissão de substâncias alucinógenas ou mistura de substâncias em seitas religiosas como, por exemplo, Santo Daime e União do Vegetal, têm sido realizadas por profissionais de diversas áreas. Pode-se observar um aumento de adeptos às seitas, dos quais fazem parte a classe-média, educadores, profissionais liberais (como profissionais da saúde e de outras áreas), artistas e outros, e que a divulgação através dos meios de comunicação tem disseminado o uso de tal alucinógeno. O direito constitucional de liberdade de culto e religião cria um impasse no que se refere ao risco de intoxicação a que estão submetidos os seguidores destas seitas, embora não existam relatos científicos de intoxicações ou efeitos produzidos pela exposição por longo prazo.

Há necessidade de desenvolvimento de estudos referentes à avaliação do potencial tóxico dessas substâncias, no que diz respeito à indução de tolerância, síndrome de abstinência ou desejo compulsivo, até o momento não determinados.

8.2. Jurema – *Mimosa hostilis* (Mart) Benth

Nome originado do Tupi – *yu'rema*. É uma planta apreciada no Brasil, tendo sido utilizada por várias tribos de Pernambuco em cerimônias. Também foi empregada por tribos já extintas da área. Hoje, a ingestão com finalidades alucinógenas de *M. hostilis* em cerimônias parece ter quase desaparecido, sendo ingerida apenas em situações de combate.

A raiz, a casca e os frutos de *M. hostilis*, jurema preta, foram a fonte de uma "bebida milagrosa", conhecida como vinho de Jurema, *ayuca*, com propriedades alucinógenas. Da planta foi isolado um alcalóide com características da N, N-dimetiltriptamina.

8.3. Mescalina – *peyote*

Os índios toltecas e chichimecas já conheciam o *peyote* há quase 2.000 anos antes da chegada dos conquistadores europeus, que o condenaram como "obra do demônio". Também conhecido como mescal, o cacto *Lophophora williamsii* (Lem.) Coult, é encontrado desde o sudeste dos Estados Unidos até a região central do México. O *peyote* é usado em rituais religiosos, principalmente devido aos seus efeitos

alucinógenos, em que as alucinações são geralmente visuais, produzidas pela presença de 3,4,5-trimetoxifenetilamina ou mescalina. O cacto pode ser ingerido cru, seco, em pasta ou em infusão. Em uma cerimônia geralmente se consome de 4 a 30 cabeças (botões de mescal). O *peyote* contém cerca de trinta alcalóides do tipo feniletilaminico e tetraidroisoquinolinico, sendo que o principal é a mescalina, responsável pelas alucinações produzidas. Sua estrutura química é semelhante à do neurotransmissor norepinefrina. Essas alucinações são caracterizadas por cores e desenhos realçados, sinestesia e percepção de espaço distorcida. A mescalina estimula o sistema nervoso autônomo, podendo causar efeitos como náuseas, vômito, transpiração, taquicardia, midriase, ansiedade, impressão de leveza e despersonalização.

A religião do *peyote* é um culto médico-religioso. Em decorrência de várias alucinações, o curandeiro pode se "comunicar com os espíritos malévolos" que causam enfermidades e morte.

Atualmente existem igrejas nos EUA e no Canadá que consomem legalmente o *peyote* em suas cerimônias, devido a um dispositivo constitucional que assegura total liberdade aos cultos religiosos (o mesmo acontece no Brasil em relação ao ayahuasca nas seitas UDV e Santo Daime).

8.4. Miristicina (*Myristica fragrans* Houtt)

A noz moscada, semente seca da *Myristica fragrans*, é uma especiaria muito utilizada em culinária e em várias aplicações médicas que foram descritas desde o século VII, como medicamento para enfermidades do aparelho digestivo, rins, dores e até como afrodisíaco, crença preservada até os dias de hoje.

Intoxicações com a noz moscada foram comuns desde a Idade Média até o século XIX. Na Índia, a noz moscada é consumida, podendo ser mastigada ou fumada com tabaco.

Duas ou três colheres do pó de noz moscada, introduzidas por via oral ou mesmo aspiradas, produzem alucinações. Éteres aromáticos como a miristicina, safrol e elemicina são considerados responsáveis pelo efeito psicotrópico, admitindo-se a biotransformação dos mesmos em produtos do tipo anfetaminico ou aminopropafenona. Em elevadas doses torna-se mais tóxica e perigosa, alterando as funções corporais normais, provocando delírio, cefaléia aguda, vertigem e náuseas.

8.5. *Viola theiodora* Warb

Na América Latina, particularmente no Brasil, Colômbia, Venezuela e Peru, algumas espécies de

Virola são consumidas, sendo que a mais importante parece ser a *V. theiodora*. O rapé alucinógeno tem vários nomes, segundo a localização da tribo, sendo os termos Epená, Paricá e Nyakwana os mais conhecidos no Brasil. Em cerimônias tribais, o epená deve ser aspirado por todos os homens adultos, mas também é utilizado em ocasiões sem nenhuma relação ritual. Os curandeiros fazem uso da preparação em diagnósticos e tratamento de enfermidades e é também utilizada como veneno em flechas.

Os alcalóides do grupo da triptamina e da carbolina, o 5-metóxi-N,N-dimetil-triptamina e a N,N-dimetiltriptamina são os principais componentes de atividade alucinógena. Uma preparação de epená, obtida da espécie de *V. theiodora* apresentou um alto teor de alcalóides, cerca de 11%, dos quais 5-metóxi-N,N-dimetiltriptamina representava 88% e a N,N-dimetiltriptamina 11%. Os efeitos da intoxicação variam; em geral, incluem excitabilidade durante os primeiros minutos depois da primeira administração. Em seguida, o usuário apresenta crispatura (contração) dos músculos faciais, intumescimento dos membros, incapacidade de coordenar a atividade muscular, náuseas, alucinações visuais e, por último, sono profundo e inquieto.

8.6. *Ipomea violacea* L.

As sementes de *I. violacea*, também conhecida como "morning glory", são utilizadas como alucinógenos, no Estado de Oaxaca, a sudeste do México, desde o tempo dos astecas e usadas da mesma maneira que o ololiuqui, *Turbina corymbosa* (L) Raf. No México, essa trepadeira é considerada um dos alucinógenos mais importantes em adivinhação e rituais mágico-religiosos e curativos. A preparação de uma bebida é feita com algumas gotas obtidas das sementes moídas. A atividade psicomimética dessas sementes é devido à ergina (D-amida do ácido lisérgico) e à isoergina, semelhantes ao LSD, além da presença de outros alcalóides ergolínicos como a ergonovina, de reconhecida ação uterotônica e hemostática.

8.7. *Datura (D. metel)* L.

Conhecidas no Brasil como saia branca, trombeta, maxixe bravo e outros, as espécies de *Datura* ocupam lugar de destaque em função dos riscos dos efeitos que produzem. Algumas plantas desse gênero são largamente usadas como plantas ornamentais e, na medicina popular, por asmáticos, que preparam cigarros medicinais com suas flores. Não se conhece, atualmente, o hábito de sua ingestão como psicotrópico. Para sua preparação são utilizadas 5 flores co-

locadas em dois copos e meio em fervura por cerca de 15 min. Diferentes quantidades do chá podem ser ingeridas e os sintomas iniciam-se em 10 min. após a administração. A ingestão de chá feito com algumas destas flores ou a ingestão de folhas pode produzir um marcante estado de alteração psíquica, pois a planta sintetiza alcalóides derivados do tropano, como hiosciamina e escopolamina, ambos bloqueadores dos receptores de acetilcolina, sendo seus efeitos, portanto, resultantes de bloqueio de atividade colinérgica do organismo. No SNC, os efeitos são caracterizados por confusão mental, irritabilidade, delírios e alucinações que desaparecem em 48 horas.

8.8. *Beladona (Atropa belladonna* L.)

A beladona figurou como importante ingrediente de uma bebida de bruxaria na Idade Média e teve destacado papel na mitologia de quase todos os povos europeus. A planta tem alcalóides capazes de produzir alucinações, sendo que o principal componente psicoativo é a hiosciamina; contém ainda quantidades menores de escopolamina e traços de alcalóides menores do tropano.

Outra a planta possuidora dos mesmos ingredientes, a *Hyoscyamus niger* L., também foi utilizada na Europa como bebida e unguento de feitiçaria. Na Grécia e Roma antiga, alguns informes de "bebidas mágicas" indicam que essa preparação era servida freqüentemente. Acredita-se que as sacerdotisas de Delfos faziam profecias sob os efeitos desta bebida.

9. COGUMELOS ALUCINÓGENOS

Os fungos sagrados mais numerosos e importantes pertencem ao gênero *Psilocybe*. O sul do México, Oaxaca, é hoje em dia o centro mais importante de utilização de fungos alucinógenos; são dezenas de espécies utilizadas com fins rituais, sendo a *P. mexicana* uma das mais usadas.

Os efeitos alucinógenos são produzidos por dois alcalóides chamados Psilocina e Psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina). Essas substâncias têm estruturas químicas semelhantes à triptamina e, portanto, são substâncias de efeitos psicomiméticos devido a atuação sobre neurotransmissores serotoninérgicos. Podem ser produzidas sinteticamente e sua dose efetiva no homem é de 6 a 12 mg.

Estudos sobre a margem de segurança de 20 drogas de abuso mostram que a psilocibina, introduzida por via oral, é a de menor risco de dependência e letalidade aguda.

Na Tailândia, os fungos são cultivados e ocorrem espontaneamente, aparecendo em fezes de búfalo

em decomposição. É comum a venda de cogumelos alucinógenos diretamente aos turistas ou a restaurantes para a elaboração de alimentos como sopas e omeletes. Essas preparações gastronômicas são às vezes adulteradas com alucinógenos artificiais. Além disso, o *marketing* de itens como camisetas, cartões postais e *posters* contendo cogumelos são incentivos ao consumo pelos nativos e estrangeiros.

Fungos alucinógenos mais conhecidos:

Amanita muscaria – é o alucinógeno mais antigo usado pelo homem;

Botulus manicus – relacionado a “loucura dos fungos”;

Conocybe siligineoides – fungo alucinógeno sagrado do México (não se isolou a psilocibina);

Conocybe cyanopus – encontrado nos EUA, contém psilocibina;

Copelandia cyanencens – cultivado sobre o esterco de vaca. Apresenta mais de 1,2% de psilocina e 0,6% de psilocibina;

Heimiella angrieformis – não se conhece sua constituição química;

Panaeolus sphinctrinus – fungo sagrado utilizado para adivinhação, que cresce sobre esterco de vaca;

Psilocybe caerulescens – fungo alucinógeno sagrado do México;

Russula agglutina – relacionado a “loucura dos fungos”, apresenta ácido esteárico em sua composição;

Stropharia cubensis – “Teonanácatl”, usado por Chamãs, possui psilocibina.

Um questionário para investigar o extenso consumo de cogumelos alucinógenos foi aplicado a estudantes da Dinamarca. Das 333 pessoas que responderam ao questionário, 3% de nível colegial e 9% de nível universitário, tinham experiência com cogumelo que contém psilocibina (apenas 2% tinham experiência com LSD).

Em função da grande quantidade de fungos alucinógenos e de elevado consumo em determinados países, os problemas de identificação dos fungos em intoxicações agudas têm se agravado. A intoxicação com psilocibina pode ser confundida com pânico, ansiedade ou euforia em pessoas com midríase e outros sintomas simpatomiméticos. A falta de identificação do agente responsável por essa intoxicação pode levar a diversas dificuldades na recuperação do paciente.

10. USO PROLONGADO DOS ALUCINÓGENOS

Embora o uso freqüente de alucinógenos possa induzir as mudanças químicas que afetam o estado mental, isso não causa qualquer alteração anatômica irreversível no cérebro. Como qualquer droga, o uso e o abuso de alucinógenos devem ser avaliados como resultante de efeitos psicológicos, biológicos e sociais. O abuso, a longo prazo, parece estar relacionado às mudanças de comportamento, mas não há desenvolvimento de uso compulsivo (dependência psicológica). Raramente podem ocorrer episódios psicóticos seguidos da ingestão de altas doses de alucinógenos em pessoas susceptíveis. Essas perturbações mentais podem ser classificadas em:

- estado confuso, onírico, transitório, com duração média inferior a 48 h;
- estados paranóicos agudos sem confusão. Episódios mais prolongados;
- reações esquizofrênicas. Muitas vezes são casos de esquizofrênicos autênticos ou de casos limites. Nestes casos, o alucinógeno pode precipitar psicose;
- reação paranóica. Delírios de perseguição ou estados megalomaniacos;
- alucinação persistente. Reaparecimento de fenômenos idênticos aos que surgem durante a intoxicação com LSD, sem o uso da substância (*Flashback*);
- depressão psicótica, associada a um estado de agitação e de ansiedade, observando-se reações de ansiedade crônica, estados agudos de pânico e dissociações do comportamento.

Podem aparecer também reações neurológicas, especialmente crises convulsivas e coma, devido a doses excessivas ou a associações com medicamentos.

11. TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES AGUDAS

As manifestações clínicas que requerem intervenção médica são hiperexcitabilidade, descontrole, ataxia, hipertensão ou hipotensão, convulsões, coma e estados psicóticos prolongados. Além desses efeitos, os alucinógenos causam midríase, tremor, reflexos exagerados, febre, transtornos psicopáticos da personalidade, aumento no risco de suicídio ou homicídio e dissociação mental prolongada.

O tratamento consiste em administrar diazepam, 0,1 mg/kg por via oral, para o controle da excitação ou das convulsões. Em casos de coma, deve-se manter as vias respiratórias adequadas, efetua-se a intu-

bação do paciente, eliminam-se as secreções mucosas da traquéia mediante aspiração (o tratamento de coma segue a mesma orientação do tratamento em casos de intoxicação barbitúrica).

Deve-se provocar diurese ácida a fim de facilitar a eliminação através da urina.

São também indicados os seguintes procedimentos:

- isolar o usuário dos estímulos sensoriais;
- proporcionar um ambiente calmo;
- conversar calma e tranquilamente (*talking-down*).

Portanto, o uso de alucinógenos merece atenção especial, principalmente considerando-se a finalidade de uso. A cada ano novas substâncias vão surgindo, sempre na busca e obtenção de um prazer maior, por parte dos usuários e sempre na tentativa de atingir uma população cada vez mais numerosa, por parte de traficantes. O que as pessoas procuram hoje em nossa sociedade não pode ser comparado às finalidades e objetivos dos povos indígenas. A massificação de cultos religiosos, nos quais se utilizam alucinógenos, pode turvar a finalidade ritual destas seitas e essas são algumas das questões que devem ser estudadas.

12. BIBLIOGRAFIA

- BURRIS, K.D.; BREEDING, M.; SANDERS-BUSH, E. (+) Lysergic acid diethylamide, but not its non hallucinogenic congeners, is a potent serotonin 5HT_{1C} receptor agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.258, n.3, p.891-896, 1991.
- CASARETT & DOULL'S. *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6.ed., New York: The McGraw-Hill Companies, 2001.
- CAZENAVE, S.O.S. *Banisteriopsis caapi*: ação alucinógena e uso ritual. *Revista de Psiquiatria Clínica*, São Paulo, v.27, n.1, p.32-35, 2000.
- CAZENAVE, S.O.S. Drogas: Classificação e efeitos no organismo. In: *Drogas e Alcool: Prevenção e tratamento*. Federação Brasileira de Comunidades Terapêuticas, Ed. Komedi, Campinas, 2001. p.59-81.
- CAZENAVE, S.O.S. Toxicologia dos psicofármacos. In: SEIBEL, S.D.; TOSCANO, A. *Dependência de Drogas*, Ed. Atheneu, 2001. p. 35-46.
- COLE, J.C.; BAILEY, M.; SUMNALL, H.R.; WAGSTAFF, G.F.; KING, L.A. The content of Éxtase tablets: implications for the study of their long-term effects. *Addiction*, v.97, n.12, p.1531-1536, 2002.
- COSTA, J.L. Determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA - Éxtase), 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA - Eve) e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) em fluidos biológicos por cromatografia líquida de alta eficiência: aspecto forense. São Paulo, 2004. 121 p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- COSTA, J.L.; CHASIN, A.A.M. Determination of MDMA, MDEA and MDA in urine by high performance liquid Chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatog. B.*, v.811, p.41-45, 2004.
- COSTA, M.C.M.; FIGUEIREDO, M.C.; CAZENAVE, S.O.S. Ayahuasca: uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. *Rev. Psiquiatria Clínica*, v.32, n.8, p.310-318, 2005.
- EDWARDS, G.; ARIF, A.; HODGSON, R. Nomenclature and classification of drug and alcohol-related problems: a WHO Memorandum. *Bull. World Health Org.* v.59, n.2, p.225-242, 1981.
- EWALD, A.H.; FRITSCHI, G.; BORK, W.; MAURER, H.H. Designer drugs 2,5-dimethoxy-4-bromo-amphetamine (DOB) and 2,5-dimethoxy-4-bromo-methamphetamine (MDOB): studies on their metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *J. Mass Spectrom.* v.41, p.487-498, 2006.
- FERIGOLO, M.; MEDEIROS, F.B.; BARROS, H.M.T. "Éxtase": revisão farmacológica. *Rev. Saúde Pública*, v.32, n.5, 1998.
- GLENNON, R.A. *et al.* Evidence for the 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Science*, v.35, p. 2.505-2511, 1984.
- GROB, C.S.; McKENNA, D.J.; CALLAWAY, J.C. *et al.* Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in a ritual context in Brasil, *J. Nerv. Ment. Dis.*, v.184, n.2, p.86-94, 1996.
- HIRAMATSU, M.; DISTEFANO, E.; CHANG, A.S.; CHO, A.K. A pharmacokinetic analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects on monoamine concentrations in brain dialysates. *European Journal of Pharmacology*, v. 204, p.135-140, 1991.
- Identification of a new therapeutic class: Entactogens. *J. Psychoactive Drugs*, v.18, p.305-313, 1986.
- KAYE, S. *Handbook of emergency Toxicology*. 4.ed., Springfield: Charles C. Thomas, 1980. p.154.
- McKENNA, D.J. *et al.* Chronic treatment with (+) DOI, a psychotomimetic 5-HT₂ agonist, downregulates 5-HT₂ receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, v.2, p.81-87, 1989.
- McKENNA, D.J. *Human pharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in a ritual context in Brasil*, 1992.
- MOFFAT, A.C.; OSSELTON, M.D.; WIDDOP, B.; GALLICHET, L.Y. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. London: Pharmaceutical Press, 2004.
- MORA-MEDINA, M.E.; TAPIA, C.R.; RASCON, M.L.; SOLACHE, G.; OTERO, B.R.; LAZCANO, F.; MARINO, M.C. Situación epidemiológica del abuso de drogas en Mexico. *Abuso de drogas*. Publicación Científica n. 522, Organización Panamericana de la salud, 1990.
- NICHOLS, D.E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens.
- SCHULTES, R.E.; HOFMANN, A. *Plantas de los Dioses. Orígenes del uso de los alucinógenos*. Fondo de Cultura Económica, México, 1982.

Dopagem no Esporte

Mauricio Yonamine e Daniela Mendes Louzada de Paula

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Regulamentos do controle da dopagem
3. Substâncias utilizadas na dopagem
 - 3.1. Agentes Anabólicos
 - 3.1.1. Esteróides anabólicos androgênicos
 - 3.1.2. Outros agentes anabólicos
 - 3.2. Hormônios como agentes de dopagem
 - 3.2.1. Eritropoietina (EPO)
 - 3.2.2. Hormônio de Crescimento (GH)
 - 3.2.3. Gonadotrofinas
 - 3.2.4. Insulina
 - 3.2.5. Corticotrofina (ACTH)
 - 3.3. Agonistas beta-2
 - 3.4. Agentes com atividade antiestrogênica
 - 3.4.1. Inibidores de aromatase
 - 3.4.2. Moduladores seletivos de receptores estrogênicos
 - 3.4.3. Outras substâncias com atividade antiestrogênica
 - 3.5. Diuréticos
 - 3.6. Agentes mascarantes
 - 3.7. Estimulantes
 - 3.7.1. Simpatomiméticos
 - 3.7.2. Cocaína
 - 3.8. Narcoanalgésicos
 - 3.9. Canabinóides
 - 3.10. Glicocorticóides
4. Substâncias proibidas em determinados esportes
 - 4.1. Etanol
 - 4.2. Bloqueadores beta-adrenérgicos
5. Substâncias específicas
6. Métodos de dopagem
 - 6.1. Transportadores de oxigênio
 - 6.1.1. Dopagem sanguínea
 - 6.1.2. Transportadores artificiais de oxigênio
 - 6.2. Manipulação química e física
 - 6.3. Dopagem genética
7. Aspectos analíticos no controle da dopagem
8. Prevalência da Dopagem
9. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

As substâncias químicas e os métodos, que são utilizados na tentativa de melhorar o desempenho em atividades físicas ou mentais, são conhecidos no mundo do esporte como *doping*. O uso de substâncias químicas ou dos métodos caracteriza a dopagem.

Essa prática é comum em diversos segmentos da sociedade; assim, a dopagem não está restrita ao campo esportivo. Estudantes, militares, artistas, intelectuais e trabalhadores também utilizam esse recurso com o objetivo de manter o estado de vigília por longo tempo e de aumentar a capacidade de atenção, concentração e raciocínio. Contudo, é no meio desportivo que a dopagem sempre mereceu lugar de destaque.

Ao longo dos anos, as substâncias e os métodos capazes de alterar o desempenho dos atletas aumentaram de forma significativa. Segundo Philostratos e Galeno, nos Jogos Olímpicos realizados na Grécia no final do século III a.C., os atletas já procuravam aumentar, de maneira empírica, o desempenho nas competições com os recursos disponíveis na época. Com o decorrer do tempo essa prática evoluiu na mesma proporção da importância conferida ao esporte.

A crescente mercantilização observada no meio esportivo aumentou a pressão sobre o atleta para alcançar o seu rendimento máximo em curto prazo. Vencer tornou-se mais importante que competir. Essa inversão de valores tem provocado mudanças na ética desportiva, induzindo os atletas à utilização de todos os recursos disponíveis, lícitos ou não, para vencer.

Entre os fatores que contribuem para a dopagem estão: frequência, duração e intensidade dos treinamentos e das competições; período de recuperação insuficiente entre esses eventos; condições atmosféricas desfavoráveis e estresse provocado pelo público, meios de comunicação e patrocinadores.

Existe um limite para o desempenho e aqueles que têm consciência de que não conseguirão atingir metas pré-estabelecidas podem recorrer à ajuda de agentes exógenos. Essa atitude, contudo, constitui fraude para com os adversários e o público, pois é uma tentativa de romper o equilíbrio estabelecido por regras que colocam os atletas em igualdade de condições na competição, valorizando a preparação física e mental.

Infelizmente, na maioria das vezes, as discussões sobre o assunto são restritas à eficácia ou não do *doping* ou se o atleta teve ou não intenção de se dopar. As evidências disponíveis, entretanto, parecem indicar que a maioria dos recursos utilizados para essa finalidade apresenta grande probabilidade de provo-

car efeitos nocivos ao atleta. Dessa maneira, a luta contra a prática da dopagem tem por base a proteção da saúde e a manutenção da segurança dos atletas.

Não é aceitável que dirigentes, treinadores e indivíduos que são formadores de opinião tentem negar a realidade da dopagem ou minimizar os efeitos prejudiciais dessa prática no meio desportivo.

A dopagem, além de ser um fato eticamente condenável, representa risco para quem a utiliza, pois a escolha do agente de dopagem é feita de acordo com o que o atleta, hipoteticamente, acredita que poderá favorecer o seu rendimento em determinado esporte. Assim, para obter um resultado acima da sua capacidade orgânica normal, os atletas utilizam a dopagem na tentativa de influenciar diretamente a capacidade fisiológica de um determinado sistema do organismo que contribui para o desempenho atlético ou para remover barreiras psicológicas que poderiam afetar o rendimento durante a competição.

A dopagem também é utilizada para abreviar o período de recuperação física, eliminar a dor ou retardar o aparecimento da fadiga, suprimindo importantes sinais e sintomas que caracterizam situações de risco para o organismo.

2. REGULAMENTOS DO CONTROLE DA DOPAGEM

A luta antidopagem, na sua forma moderna, começou na década de 1960. Segundo relatos da época, cerca de 30% dos participantes de eventos desportivos internacionais usavam algum tipo de estimulante químico. Esta situação obrigou as autoridades governamentais e esportivas a tomarem medidas severas contra tal conduta. Em alguns países, foram sancionadas leis que puniam com rigor aqueles que praticassem ou facilitassem a execução da dopagem.

Em 1967, o Comitê Olímpico Internacional (COI) condenou a dopagem, apresentou uma lista de substâncias consideradas proibidas e iniciou o controle antidopagem sob seus auspícios.

No Brasil, o controle oficial da dopagem foi regulamentado inicialmente em 1972, através da Deliberação 5.172. Em 2003, foi instituída a Comissão de Combate ao Doping, que propôs ao Conselho Nacional de Esportes (CNE) as normas básicas de controle de dopagem nas partidas, provas ou equivalentes do desporto registradas na Resolução nº2 (de 2004) do Ministério dos Esportes.

A Agência Mundial Antidopagem (AMA), constituída paritariamente por membros do Movimento Olímpico e representantes de governos dos cinco continentes, passou, a partir de 2000, a ter a

conseqüentemente, aumentar a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, fato que poderia melhorar o desempenho em esportes de resistência.

Os efeitos que essas substâncias provocam, em pacientes sob tratamento de anemia, exigem que o hematócrito e a pressão sanguínea sejam freqüentemente controlados para o ajuste da dose e da freqüência de uso, de modo a evitar o aparecimento de reações adversas.

O *Council on Scientific Affairs da American Medical Association* afirma que hematócritos acima de 0,55 estão associados com o risco de reações tóxicas, tais como encefalopatias, distensão vascular, diminuição do fluxo sanguíneo e hipóxia.

Atletas de provas de resistência perdem fluidos corpóreos durante a competição, o que acarreta no aumento da viscosidade sanguínea e em um risco maior de trombose e ataque cardíaco. Nessas condições, o hematócrito pode aumentar 0,1 ou mais durante uma corrida de maratona. Após o uso da eritropoietina, a produção de hemácias continua por 5 a 10 dias, podendo atingir níveis perigosos.

Embora os níveis do hormônio administrado diminuam bastante após uma semana, os efeitos biológicos persistem por muito tempo, pois os eritrócitos produzidos permanecem de 3 a 4 meses no sangue.

A epoitina, geralmente, é adquirida no mercado ilegal e é auto-administrada, aumentando o risco para seus usuários.

3.2.2. Hormônio de crescimento (GH). Desde início do século XXI, o hormônio de crescimento (GH) tem sido uma das substâncias de maior procura entre os atletas. Esses acreditam que o seu uso aumentaria o tamanho corporal, provocaria redução nos depósitos de gordura e produziria efeitos similares aos dos esteróides anabólicos, sem apresentar efeitos adversos.

O GH é utilizado por praticantes de fisiculturismo, que acreditam que seu uso ajudaria na formação de uma aparência "esculpida", promovendo incorporação de aminoácidos em proteínas musculares e interferindo no metabolismo de lipídios.

São relatados casos de atletas que utilizam doses 20 vezes maiores do que a recomendada na terapêutica, com sérios riscos do aparecimento de efeitos adversos em longo prazo como, por exemplo, a acromegalia.

O GH é de alto custo e a dificuldade em se encontrar uma formulação que seja pura (e não uma falsificação) acarreta na procura pelos atletas por substâncias do tipo clonidina, propranolol, levodopa

e ácido gama-hidroxibutírico (GHB), que estimulariam a secreção do GH endógeno.

Supostamente, a realização de exercícios físicos e ingestão de elevada quantidade de aminoácidos também estimulam a secreção do GH; assim, muitos atletas maximizam a intensidade de seus treinamentos e consomem uma dieta rica em proteínas. Entretanto, especialistas no assunto sugerem que a administração do GH produz aumento mínimo ou nenhum efeito no tamanho e peso corpóreos.

O GH estimula a liberação hepática do fator de crescimento tipo insulina (IGF-I) e a atividade dessas duas substâncias no músculo e no metabolismo são similares, variando na intensidade do efeito.

O fator de crescimento mecânico é um tipo muscular da IGF-I produzido na célula muscular em resposta ao estímulo mecânico. Este fator é responsável por iniciar a hipertrofia e reparar o dano muscular localizado e por ativar as células musculares precursoras.

3.2.3. Gonadotrofinas. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é uma glicoproteína produzida em grande quantidade durante a gravidez. A concentração máxima no sangue e na urina é observada entre a 8ª e 10ª semanas, seguidas de declínio gradual até a 17ª ou 20ª semanas. É secretada em pequenas quantidades no homem e em mulheres não grávidas. Atletas têm usado especialidades farmacêuticas que contêm o hCG para estimular a produção de testosterona antes de competições e/ou para prevenir a atrofia testicular verificada durante ou após o uso prolongado de substâncias androgênicas. Seu uso foi proibido pelo COI em 1987.

O uso desse hormônio estimula a produção de testosterona e epitestosterona sem que seja observado aumento na relação existente entre essas substâncias, ao contrário do uso exógeno da testosterona. Outro possível efeito "benéfico" seria o estímulo na formação de eritrócitos devido à ação sobre a produção da eritropoietina.

Um efeito indesejável que o uso continuado de hCG pode provocar em homens adultos sadios é a ginecomastia, provavelmente como resultado do aumento da secreção de estrógenos. Em mulheres não grávidas, não há porque se acreditar na obtenção de melhora no rendimento atlético pelo uso de hCG.

O hormônio luteinizante (LH) é uma outra gonadotrofina que estimula a produção testicular de espermatozoides e a síntese e secreção de testosterona em homens, o que contribui para o seu consumo. Em mulheres, o LH tem como principal função regular o ciclo menstrual, pouco influenciando no desempenho atlético.

3.2.4. Insulina. A insulina foi adicionada à lista de substâncias proibidas em 1998, pois era utilizada pelos atletas associada ao uso intravenoso de glicose e/ou aminoácidos com o objetivo de estimular a glicogênese e a síntese protéica. Além dessas informações não serem comprovadas, o uso de insulina em indivíduos saudáveis pode ocasionar até hipoglicemia letal, principalmente pela sensibilidade aumentada em atletas em atividade física. O uso de insulina em atletas só é permitido para o tratamento da diabetes insulino-dependente. Nessa circunstância, o endocrinologista ou o médico responsável pelo atleta deve apresentar notificação informando a existência dessa enfermidade.

3.2.5. Corticotrofina (ACTH). A corticotrofina (ACTH) pode ser utilizada como agente de dopagem para aumentar os níveis de corticosteróides endógenos no sangue, com a intenção de obter efeitos euforizantes. Pode ainda exercer ação sobre o sistema hematopoiético.

A administração dessa substância é considerada equivalente à administração oral, intramuscular ou intravenosa de corticosteróides, que são formas proibidas no esporte. O uso por um período longo pode até proporcionar efeito oposto ao desejado, pois causa diminuição da síntese protéica e, conseqüentemente, perda de massa muscular. Efeitos adversos do abuso de ACTH ainda incluem hipertensão, amenorréia, osteoporose, fraqueza muscular e síndrome psiquiátrica.

3.3. Agonistas beta-2

Os agonistas beta-2, como o salbutamol, são os principais fármacos utilizados no tratamento da asma. O uso oral de fármacos dessa classe aumenta a resistência e diminui a fadiga muscular. A dose para alcançar esse efeito necessita ser 10 a 20 vezes superior à dose usada na inalação. Entretanto, o uso de agonista beta-2, de forma inalatória, não altera o desempenho de atletas não asmáticos e tampouco ocasiona efeito anabólico; mas é digno de nota o aumento da função pulmonar observado em vários estudos. Aparentemente, o uso desses fármacos induz algum grau de broncodilatação em atletas saudáveis, mas isso pouco contribui no desempenho de atletas em treinamento, provavelmente porque a ventilação não é um fator limitante durante a realização máxima de um exercício.

3.4. Agentes com atividade antiestrogênica

3.4.1. Inibidores de aromatase. Os inibidores de aromatase possuem ação antiestrogênica. Eles foram

originalmente desenvolvidos para serem usados em mulheres, principalmente na prevenção e no tratamento adjuvante em cânceres de mama dependente de estrogênio.

A enzima aromatase é responsável por metabolizar a testosterona em estrona. A inibição dessa enzima aumenta a concentração de testosterona plasmática nos homens, fato que justifica a proibição dessa classe nos esportes. Até o momento, nenhum efeito na alteração na concentração de testosterona plasmática foi encontrado em mulheres.

Fazem parte dessa classe os fármacos: anastrozol, letrozol, exemestano, formestano, entre outros.

3.4.2. Moduladores seletivos de receptores estrogênicos. Esses agentes possuem uma mistura de ação agonista e antagonista de receptores estrogênicos que varia de acordo com o tipo de receptor presente em cada tecido, por isso são denominados de moduladores seletivos de receptores estrogênicos (MSRE). O seu uso clínico é similar ao dos inibidores de aromatase. São representantes desta classe: raloxifeno, tamoxifeno e toremifeno.

Esses fármacos bloqueiam o *feedback* negativo responsável pela liberação de testosterona, por meio da inibição dos receptores estrogênicos α no hipotálamo, o que acarreta no aumento de testosterona sanguínea em homens, mas em mulheres esse resultado ainda não foi verificado.

Poucos experimentos existem sobre os efeitos tóxicos destes moduladores em homens; há relatos de puberdade tardia, baixa estatura, ginecomastia e até infertilidade.

3.4.3. Outras substâncias com atividade antiestrogênica. Fulvestrant e clomifeno são antagonistas de receptores estrogênicos, mas que não possuem atividade estrogênica, como é o caso dos MSRE. São fármacos que contribuem para o aumento na concentração de testosterona plasmática pelo mesmo mecanismo de ação apresentado pelos MSRE.

Os atletas os utilizam junto com os esteróides anabolizantes no intuito de diminuir a ginecomastia e a retenção de água pelo organismo, contudo estas informações não são confirmadas por estudos científicos.

3.5. Diuréticos

Com o aumento das restrições ao uso de determinadas substâncias, os atletas passaram a empregar fármacos que não eram considerados de uso proibido, mas que poderiam diminuir ou retardar a

eliminação dos agentes de dopagem. Com esse expediente os indivíduos procuram dificultar sua detecção nos exames.

De acordo com seu principal mecanismo de ação ou sua estrutura química, os diuréticos são classificados como: inibidores da anidrase carbônica, diuréticos da alça, tiazídicos, poupadores de potássio e antagonistas da aldosterona. São fármacos empregados na terapêutica em situações de hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, síndrome nefrótica e cirrose.

No esporte, o abuso de diuréticos tem as seguintes finalidades: aumentar o fluxo urinário; reduzir rapidamente o peso corpóreo e impedir a retenção de água no organismo, fenômeno frequentemente observado em usuários de esteróides anabólicos.

A diluição da amostra altera as concentrações urinárias de substâncias proibidas, dificultando sua identificação. A redução do peso em intervalo de tempo muito curto permite a inclusão do atleta, durante a pesagem realizada no período pré-competição, em determinada categoria. Uma rápida hidratação posterior coloca-o em vantagem sobre o adversário com menor peso.

Efeitos adversos do uso de diuréticos incluem desidratação, dores de cabeça, náuseas, câibras, vertigens e problemas renais. Outros aspectos do abuso de diuréticos no esporte serão discutidos em outro capítulo.

3.6. Agentes mascarantes

Além do uso de diuréticos na tentativa de evitar a detecção de agentes de dopagem, outras substâncias são usadas com esses fins, como: probenecida, epitestosterona, expansores de plasma e inibidores de 5-alfa-redutase.

O uso da probenecida é um exemplo. A substância foi desenvolvida para reduzir a excreção renal da penicilina. Essa propriedade tem sido utilizada pelos atletas para inibir a excreção urinária de substâncias consideradas *doping* e dificultar a sua detecção nas análises de dopagem.

A epitestosterona é um subproduto de metabolismo dos esteróides, mas que em humanos não é proveniente da testosterona. Por esse motivo, a razão testosterona/epitestosterona é usada como forma de detectar o consumo de anabolizantes, principalmente da testosterona. Quando essa razão é maior que 4, é levantada uma suspeita sobre o abuso. Atletas podem forjar o uso de esteróides adicionando epitestosterona na urina de forma a alterar a interpretação do resultado.

Os expansores de plasma, como albumina e dextran, foram desenvolvidos como substituto do plasma no tratamento de hemorragia e choque hipovolêmico. No esporte, são utilizados pelos atletas que fazem uso de dopagem sanguínea ou de eritropoetina. Em ambos os casos, ocorre aumento no número de eritrócitos, aumentando a capacidade de oxigenação muscular. Para burlar o exame do hematócrito, usado na triagem para detecção de dopagem, os atletas utilizam os expansores de plasma como diluidor do sangue para alterar o resultado laboratorial.

A classe de fármacos dos inibidores de 5-alfa-redutase, representada pela finasterida, é usada no tratamento benigno da hipertrofia prostática e na alopecia androgênica. Investigações mostraram que o uso desses fármacos complica a detecção de vários esteróides anabólicos no controle da dopagem, o que restringe o seu uso nos esportes.

3.7. Estimulantes

Na Era Moderna do esporte, o emprego de substâncias para alterar o rendimento começou com os estimulantes que têm sido utilizados com a finalidade de aumentar o estado de alerta, de reduzir a fadiga e de aumentar a competitividade.

Eventualmente, poderiam aumentar o desempenho, podendo ocasionar, contudo, a perda da capacidade de julgamento, levando à ocorrência de acidentes em determinadas modalidades esportivas.

Os efeitos nocivos que podem provocar são numerosos, entre estes: alteração no controle da temperatura corporal, hipertensão, taquicardia, arritmia, vasoconstrição cutânea, midriase, excitação nervosa, ansiedade, crises convulsivas e outros. Alguns estimulantes apresentam acentuado reforço positivo para seu uso, pois sua ação nos centros de recompensa do cérebro produz efeitos farmacológicos agradáveis que podem levar a sua auto-administração contínua.

3.7.1. Simpatomiméticos. Entre os estimulantes, os simpatomiméticos são amplamente usados como agentes de dopagem. Quando consumidos em doses terapêuticas, provocam sensação de maior energia e capacidade de concentração. Os efeitos subjetivos são dependentes da dose, via de administração e padrão de uso.

Os efeitos colaterais incluem: taquicardia, anorexia, insônia, irritabilidade, hipertensão, cefaléia, ansiedade e tremor. Em doses elevadas atuam como estimulantes da atividade mental e aumentam o fluxo sanguíneo.

Dentre os simpatomiméticos, as anfetaminas foram durante muito tempo as substâncias de maior

prevalência de uso entre os atletas. O início do uso abusivo em grande escala de anfetaminas ocorreu durante a II Guerra Mundial, época em que foram realizadas pesquisas para sintetizar substâncias que pudessem retardar o aparecimento de fadiga nos soldados. O Pervitin® (metanfetamina) foi desenvolvido na Alemanha e amplamente usado por pilotos em vôos noturnos e por soldados durante as longas marchas realizadas. O uso desse fármaco aumentava o tempo para atingir o estado de exaustão e soldados continuavam marchando apesar de formação de vesículas ("bolhas") nos pés.

Durante as décadas de 1950 e 1960, alguns casos de atletas que utilizavam anfetaminas foram descritos. No ciclismo, a morte de atletas por uso de anfetaminas foi relatada. Nos Jogos Olímpicos de Roma, um atleta morreu após ter usado quinze comprimidos de anfetamina e oito de fenilisopropilamina. Mesmo em doses consideradas normais, o uso de anfetaminas tem causado a morte de atletas quando em condições de atividade física máxima. Distúrbios nos centros de regulação da temperatura corporal juntamente com fatores externos, como a temperatura elevada do meio ambiente, podem contribuir para a ocorrência dessas mortes. Na intoxicação letal, a morte vem após convulsão, coma e hemorragia cerebral.

A incidência de uso ainda é grande. Jogadores de futebol americano e beisebol usam anfetaminas para aumentar o estado de alerta e a concentração; corredores e nadadores podem usá-las para aumentar a energia e a resistência, e jogadores, para suprimir o apetite e evitar aumento do peso corporal.

Um estudo realizado para verificar o uso desses fármacos por jogadores profissionais de futebol americano demonstrou que os indivíduos que atuam em posições que requerem grande concentração tendem a usar doses mais baixas (5-10 mg) e jogadores de defesa e ataque, que necessitam de força e agressividade, usam até 150 mg antes de cada jogo.

Contudo, a afirmação de que a dextroanfetamina e a metanfetamina (5-15 mg/70 kg) aumentariam a velocidade, a força, a resistência e a concentração é contestada por estudiosos do assunto. O aumento no desempenho seria explicado pela propriedade das anfetaminas de mascarar os sintomas de fadiga, fato que levaria o atleta a continuar competindo acima de seus limites de segurança e resistência.

As contradições encontradas podem ser explicadas, em parte, pela população estudada, geralmente, constituída por atletas do meio universitário. Ainda não foi totalmente definido se os estimulantes podem ou não aumentar o desempenho de atletas considerados de alto nível e altamente treinados.

A maioria dos efeitos adversos observados na conduta é resultante do excesso de estímulo do SNC e inclui: agitação, ansiedade, vertigem, tremor, irritação, reflexos hiperativos, aumento da libido, insônia, delírio, paranóia, conduta estereotipada e alucinações. Geralmente, esses efeitos são reversíveis com a interrupção do uso.

São observados, também, efeitos cardiovasculares como palpitações, angina, arritmias, hiper ou hipotensão, bradicardia ou taquicardia e colapso cardiovascular. Após uso de doses elevadas pode ocorrer a "síndrome abrupta", caracterizada por crise depressiva acompanhada por fadiga crônica, letargia e hiperfagia.

Associações extemporâneas de especialidades farmacêuticas podem apresentar considerável toxicidade, uma vez que são usadas sem nenhum critério científico. Um exemplo é o uso concomitante de anfetamínicos e agentes alcalinizantes. Esses agentes podem levar a uma alcalose sistêmica que vai influir substancialmente na excreção de aminas. Além disso, as anfetaminas apresentam forte reforço positivo para seu uso, podendo levar ao uso crônico abusivo e à dependência.

Recentemente o uso de metanfetamina voltou a ser motivo de preocupação devido ao seu consumo por via respiratória. Usuários da droga verificaram que essa poderia ser "fumada", como ocorre com a cocaína na forma básica (*crack*), com a vantagem do tempo de duração dos efeitos ser muito mais prolongado. Nessa forma a metanfetamina é conhecida como *ice*.

Outra substância que despertou interesse dos atletas é a efedrina. Os alcalóides provenientes da planta *Ephedra* são usados no tratamento da asma e da alergia na China há mais de 5.000 anos. Nos últimos anos, há relatos de numerosos casos de dopagem com essa substância; inclusive no Brasil, em modalidades esportivas que exigem massa muscular desenvolvida e vigor físico acentuado. A efedrina tem recebido grande atenção por parte dos praticantes dessas modalidades.

Vários estudos sugerem que o efeito produzido pela efedrina no desempenho psicomotor é dependente da dose. Os efeitos fisiológicos e de comportamento produzidos pela efedrina, anfetamina e metilfenidato foram comparados. Em doses de 75-150 mg/70 kg, a efedrina produz efeitos similares aos da anfetamina (em doses 15-30 mg/70 kg). Em doses terapêuticas (25 mg/70 kg), a efedrina produz efeitos periféricos, mas pode atravessar a barreira hematoencefálica para produzir efeitos no SNC em doses acima de 75 mg/70 kg. Doses de 24 mg ministra-

das a indivíduos saudáveis não produzem diferenças na força, resistência, tempo de reação e coordenação olhos/mãos.

Os simpatomiméticos (como a efedrina e a pseudoefedrina) são normalmente encontrados em formulações de especialidades farmacêuticas, utilizadas nos casos de resfriados, gripes e alergias. Dessa forma, é necessário que os atletas recebam orientação para não utilizarem estes medicamentos quando em competição. Entretanto, concentrações urinárias abaixo de 10 µg/mL de efedrina são toleradas pela AMA.

A fencanfamina é um estimulante do SNC que foi bastante consumido no Brasil, até sua produção e comercialização serem proibidas no país. Duas especialidades farmacêuticas, uma na forma de injetável e outra como drágea, eram de venda livre.

Foram constatados alguns casos de dopagem entre jogadores de futebol no Estado de São Paulo. O padrão de uso era de aplicação intravenosa de duas ampolas do medicamento, antes da competição. O perfil farmacológico é semelhante ao da anfetamina, não sendo relatada propensão ao uso compulsivo.

3.7.2. Cocaína. A constatação de resultados positivos para o uso de cocaína, inclusive em atletas consagrados no Brasil e no exterior, tem despertado grande preocupação no meio esportivo. A falta de maior esclarecimento e informação torna os atletas bastante vulneráveis ao abuso dessa droga.

Nas décadas de 1980 e 1990, a cocaína era a droga de abuso mais usada pelos jogadores da *National Football League Players Association* nos Estados Unidos. Diversas mortes foram relatadas devido ao consumo dessa droga pelos atletas, principalmente pela combinação com estimulantes e agentes anabolizantes.

Entretanto, na maioria dos casos, quando há comprovação do uso de cocaína no esporte, não fica caracterizada se a finalidade era o aumento no desempenho ou se era uso recreativo. Em doses menores, é possível que a cocaína produza, no desempenho atlético, efeitos similares aos dos anfetamínicos. Experiências conduzidas com usuários de estimulantes mostram que eles não são capazes de distinguir os efeitos produzidos por essas substâncias. Contudo, nas provas de longa duração, os atletas dão preferência para o uso da anfetamina, provavelmente em decorrência da sua meia-vida biológica de 7-14 h, enquanto a da cocaína é de aproximadamente 85 minutos. Atletas que fizeram uso de cocaína antes da atividade esportiva relatam prejuízo no julgamento e desorientação em relação ao tempo, que podem interferir no desempenho atlético.

A cocaína apresenta potencial de abuso maior do que o dos anfetamínicos, fazendo com que o indivíduo aumente a dose utilizada mais rapidamente. Esse uso abusivo pode levar ao desenvolvimento de ansiedade, paranóia, alucinações, distúrbios na memória, agressividade e depressão.

Sendo uma droga de uso ilícito, geralmente é encontrada acrescida de adulterantes que aumentam o risco de efeitos tóxicos. Os efeitos obtidos pelo uso da cocaína na forma de *crack* poderão, eventualmente, contribuir no futuro para aumentar seu consumo no meio desportivo.

3.8. Narcoanalgésicos

Os narcoanalgésicos, representados pela morfina e seus análogos, são utilizados na dopagem devido à sua ação analgésica para tratamento da dor. No grupo dos narcoanalgésicos são permitidos a codeína, o dextrometorfano, o dextropropoxifeno, o difenoxilato, a diidrocodeína, a etilmorfina, a folcodina e o tramadol.

O abuso de narcóticos analgésicos tem o propósito de minimizar a sensação de dor física, possibilitando ao atleta exercer atividades mesmo após a ocorrência de uma grave lesão. Essa prática apresenta risco muito grande, pois a realização de atividades esportivas mesmo com a existência de uma lesão séria tende a piorar o estado físico do atleta, podendo levar no futuro a uma lesão permanente.

São fármacos que apresentam efeitos secundários, colaterais e indesejáveis: depressão respiratória e cardiovascular, diminuição do hormônio luteinizante, diminuição da testosterona, aumento da liberação de vasopressina, alterações gastrintestinais etc.

Na terapêutica existem substâncias, sem propriedades narcóticas, que podem ser empregadas como analgésicos, antiinflamatórios e antipiréticos no tratamento de lesões provocadas pela prática desportiva. Antiinflamatórios derivados do ácido fenilalcanóico (p.ex., diclofenaco) não são de uso proibido.

3.9. Canabinóides

A popularidade da *Cannabis* entre os jovens, como uma droga de consumo social, a coloca como uma das principais substâncias detectadas pelos laboratórios de antidopagem.

No esporte, a *Cannabis* pode melhorar de forma indireta o desempenho do atleta. O efeito eufórico, a redução da ansiedade e o aumento da sociabilidade podem colaborar no desempenho em uma prova quando o atleta encontra-se nervoso. Pode propor-

cionar também efeito relaxante ou permitir que o atleta durma mais facilmente antes do jogo.

Outros estudos demonstram que o uso da cannabis, de forma aguda, reduz o desempenho máximo em exercícios de resistência, como o ciclismo, e diminui o estado de alerta e o tempo de reflexo nos esportes, como o automobilismo. Se a cannabis for consumida rotineiramente, o risco de prejuízo no desempenho e na motivação é elevado.

3.10. Glicocorticóides

Os glicocorticóides são usados na medicina como anti-inflamatórios e analgésicos, além de serem usados no tratamento da asma, caracterizada por inflamação no trato respiratório. O seu uso na medicina esportiva é indicado para o tratamento das lesões, principalmente do sistema musculoesquelético. Segundo regulamentação da AMA, o uso de glicocorticóides é proibido quando administrado pelas vias oral, retal, intravenosa e intramuscular. Nestes casos, uma notificação médica deve ser encaminhada à federação esportiva. O uso tópico de glicocorticóides (auricular, oftálmico, dermatológico) é permitido.

São usados por atletas que acreditam no efeito de broncodilatação e, em altas doses, para mascarar as dores das lesões ou para aumentar a capacidade de treinamento.

Sérios efeitos tóxicos podem ocorrer se o uso de corticosteróides é prolongado. Um dos mais graves é a síndrome de Cushing, caracterizada por obesidade de tronco, estrias, cicatrização ineficiente de feridas e até osteoporose.

4. SUBSTÂNCIAS PROIBIDAS EM DETERMINADOS ESPORTES

4.1. Etanol

Para a maioria dos esportes, o etanol causa diminuição no rendimento, pois o tempo de reação, a coordenação motora, a precisão e o equilíbrio são alterados negativamente. Desta forma, o etanol faz parte da classe de substâncias proibidas em determinados esportes, como: esportes de tiro, boliche, arco e flecha, automobilismo e motociclismo.

O etanol é utilizado no esporte principalmente como ansiolítico, com a intenção de aumentar a autoconfiança e melhorar a resposta psicomotora. A intensidade dos efeitos observados após o consumo do etanol é bastante variável entre os consumidores.

Em esportes de tiro, estudos realizados com baixa dose mostraram tendência em reduzir o tremor

muscular. Esse é um enorme benefício em um esporte que erros de milímetros podem alterar o acerto do alvo.

Além de prejudicar o desempenho, o consumo de etanol pode interferir na saúde do atleta. O etanol diminui o tempo de recuperação do organismo, interfere negativamente no metabolismo protéico e na utilização de carboidratos. Sua ação depressora no sistema nervoso central, aliada ao consumo de grande quantidade, pode ocasionar intoxicações agudas.

O consumo de álcool no esporte é controlado somente quando existe solicitação específica das Federações. Sendo considerado uma droga, seu controle deveria ser realizado de maneira rotineira e não esporádica.

4.2. Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos (BBA) são fármacos utilizados principalmente no tratamento de doenças cardiovasculares. Os BBA têm ação sobre o sistema nervoso simpático reduzindo a ansiedade, a frequência cardíaca, a pressão sanguínea e o tremor. O uso de BBA pode provocar redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, promovendo a queda da frequência e do trabalho do músculo cardíaco.

Como agentes de dopagem são utilizados para reduzir o tremor muscular, a taquicardia emocional, o suor palmar e o estresse, principalmente nas modalidades esportivas de pouca atividade física e que exigem precisão e exatidão para a sua prática. Entre estas se destacam o tiro ao alvo, o arco e flecha e o golfe.

Devido a diferenças químicas existentes entre os BBA, ocorre grande variedade de efeitos no SNC (tontura, letargia, sonolência, distúrbios visuais, insônia e depressão). Têm sido observada fadiga e redução do desempenho devido à limitação cardiovascular ou por efeito no SNC.

Em cerca de 2 a 11% dos pacientes sob terapia com BBA foram observados efeitos adversos como diarreia, náusea, constipação, dermatite e dispnéia. Relata-se disfunção sexual em parte dos pacientes.

O Comitê Olímpico Internacional (COI), em 1988, incluiu os BBA na lista de substâncias consideradas de uso proibido por atletas quando em competição. A proibição é limitada para determinadas modalidades esportivas, como automobilismo, motociclismo, bilhar e salto em esqui, visto que o seu uso não se justifica em modalidades que requerem atividade física elevada.

Entre os BBA, os mais utilizados são propranolol, atenolol e metoprolol. O propranolol é o mais empregado em especialidades farmacêuticas existentes no Brasil.

5. SUBSTÂNCIAS ESPECÍFICAS

Em 2005, a AMA introduziu, na lista de substâncias proibidas, as substâncias específicas. Nessa listagem encontram-se substâncias presentes na lista de substâncias proibidas, como a classe dos beta-2-agonistas, canabinóides, estimulantes de venda livre, glicocorticóides, etanol e beta-bloqueadores.

Essa relação existe para alertar sobre a possibilidade dessas substâncias serem usadas de forma inadvertida pelos atletas, podendo ser caracterizada como dopagem, mesmo que não intencional. Nesses casos, o atleta pode obter redução de sua pena desde que consiga provar que o uso da substância não estava relacionado com intenção de aumentar o desempenho esportivo.

6. MÉTODOS DE DOPAGEM

6.1. Transportadores de oxigênio

Em atividades esportivas com duração maior que um minuto, o principal modo de produção de energia é o aeróbico. Isso significa que o desempenho é limitado pelo oxigênio, que é liberado e utilizado pela atividade muscular.

O oxigênio é transportado até o músculo pela hemoglobina presente nos eritrócitos; conseqüentemente, o aumento na massa total dessas células possibilita melhor transporte de oxigênio no organismo, além de aumentar a capacidade de manter o pH muscular, e auxiliar no controle da temperatura corpórea. Essas variáveis fisiológicas podem aumentar a resistência do indivíduo.

Os principais métodos de dopagem utilizados para aumentar a capacidade carreadora de oxigênio na circulação são a transfusão sanguínea e o uso de captadores, transportadores e liberadores artificiais de oxigênio.

6.1.1. Dopagem sanguínea. A transfusão sanguínea, também conhecida como dopagem sanguínea, foi o primeiro método a ser utilizado com o objetivo de melhorar o desempenho. Para tanto, é administrado sangue de um doador específico ou até o sangue do próprio atleta. O sangue é coletado, armazenado por 4 a 5 semanas e os eritrócitos são, posteriormente, reinfundidos alguns dias antes da competição.

Uma transfusão sanguínea pode apresentar sérios riscos para o indivíduo, tais como trombose venosa, flebite, septicemia e desenvolvimento de reações alérgicas ou hemofílicas. Ademais, o sangue proveniente de outros doadores pode transmitir doenças infecciosas.

6.1.2. Transportadores artificiais de oxigênio. Outro método proibido, de utilização mais recente, é a administração de transportadores artificiais de oxigênio. São soluções úteis na terapêutica quando da necessidade de substituir ou de repor fluidos de sangue humano em casos de absoluta exigência. As principais classes são os perfluorocarbonos e os carreadores de hemoglobina oxigenada.

Os perfluorocarbonos são sintéticos e podem dissolver um amplo volume de oxigênio e outros gases respiratórios na corrente circulatória.

Os carreadores de hemoglobina oxigenada são moléculas de hemoglobina microencapsuladas ou ligadas entre si, derivadas de variadas fontes.

6.2. Manipulação química e física

As manipulações são empregadas com o intuito de alterar a validade e integridade das amostras fornecidas pelos atletas. São exemplos desses métodos a cateterização, a substituição e/ou alteração da amostra.

Casos de manipulação das amostras já foram constatados pelos laboratórios de antidopagem credenciados pela AMA. Em 2003, três amostras provenientes de três atletas diferentes foram encaminhadas para análise e foi constatado que todas as três apresentavam o mesmo DNA, que diferia do DNA dos atletas.

6.3. Dopagem genética

A terapia genética humana envolve a inserção de DNA (ou RNA) nas células somáticas para produzir um efeito terapêutico. Essa técnica foi inicialmente visualizada como um progresso no tratamento de distúrbios genéticos, mas hoje já avança em vários campos de aplicação, como no tratamento do câncer, de infecções e de doenças degenerativas.

In vivo, a introdução de um gene no genoma humano pode ser realizada por métodos biológicos (vetor viral), físicos (injeção direta) ou químicos (usando lipossomas). A forma mais comum de transferência de material genético para a célula é por meio de um vetor viral. Para tanto, os vírus são geneticamente desenhados de forma a não terem um potencial infeccioso enquanto mantêm a capacidade de carrear o gene terapêutico para a célula selecionada.

Genes relevantes para o *doping*, como os responsáveis pela síntese do hormônio de crescimento, do fator de crescimento tipo insulina (IGF-I) e da eritropoietina, já estão disponíveis. Eles poderiam ser uma alternativa para o consumo dessas substâncias,

cujos riscos já são conhecidos. O mesmo não pode ser dito para a terapia genética, pois ainda existem poucas informações sobre esta forma de intervenção celular. As consequências não podem ser previstas, e o atleta que escolhe esse caminho não possui controle sobre efeitos ainda desconhecidos.

7. ASPECTOS ANALÍTICOS NO CONTROLE DA DOPAGEM

Até o presente, a maneira mais eficaz de minimizar a dopagem nos esportes tem sido seu controle sistemático pela realização de análises toxicológicas em material fornecido pelo atleta. Esse controle tem sido realizado no período das competições ou durante os treinamentos.

Embora às vezes exista oposição à sua realização, o controle reduz drasticamente a frequência da dopagem em todos os tipos de competições.

O controle da dopagem nos Jogos Olímpicos começou efetivamente em 1968, com os Jogos Olímpicos de Inverno em Grenoble (França) e com os Jogos Olímpicos de Verão na cidade do México. No Brasil, o controle foi introduzido pela Federação Paulista de Futebol, em 1974, através da realização das análises no Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (LAT/FCF/USP).

A caracterização da dopagem tem por base a identificação do fármaco (inalterado) e/ou seus produtos de biotransformação (metabólitos) em espécime biológico fornecido pelo atleta. A urina é considerada a amostra de eleição para essa finalidade. Contudo, mais recentemente, o sangue tem sido utilizado como amostra alternativa para a identificação de compostos endógenos utilizados como *doping*. Outras amostras, como o cabelo, a saliva e o suor, também vêm sendo estudadas para identificação de agentes de dopagem.

A análise não é quantitativa, pois o significado do valor de concentração urinária proveniente de uma coleta única é limitado. A concentração encontrada iria variar de acordo com o tempo decorrido entre a utilização do fármaco e a coleta da amostra, variação do fluxo e pH urinário.

Entretanto, para algumas substâncias em especial, existem valores de referência que definem quando um resultado deve ser considerado normal ou anormal, ou seja, acima dessas concentrações o resultado é considerado positivo. Na Tabela 1 estão apresentadas essas substâncias e seus respectivos valores de referência.

Tabela 1. Substâncias proibidas e respectivos valores de referência de concentração urinária, acima dos quais o resultado é considerado positivo (resultado analítico adverso).

Substância	Valor de referência
Ácido 11-nor-delta-9-tetraidrocanabinol-9-carboxílico	15 nanogramas/mL
Catina	5 microgramas/mL
Efedrina	10 microgramas/mL
Epitestosterona	200 nanogramas/mL
Metilefedrina	10 microgramas/mL
Morfina	1 micrograma/mL
19-norandrosterona	2 nanogramas/mL
Salbutamol	1.000 nanogramas/mL*
Testosterona/epitestosterona	Relação 4/1

*A concentração de salbutamol na urina maior do que 1.000 nanogramas/mL é definida como violação do doping. As concentrações maiores que 100 ng/mL devem ser consideradas resultado adverso analítico para o uso de beta-2-agonista.

Outro fator que torna complexa a interpretação dos resultados é a biotransformação que as substâncias sofrem no organismo. Um exemplo que ilustra o problema são os simpatomiméticos. A anfetamina encontrada na urina pode ser originária de metanfetamina ou dos anorexígenos femporex e clobenzorex (Figura 1). A morfina pode ser proveniente do uso da heroína e da morfina, ambos considerados agentes de dopagem, ou da codeína, que não possui restrição de uso.

Diversas técnicas são empregadas para detecção de fármacos e/ou seus produtos de biotransformação em amostras biológicas no controle antidopagem. Em geral, as análises toxicológicas são divididas em duas categorias: triagem e confirmação.

Técnicas de triagem são utilizadas para eliminar amostras com resultados negativos. Amostras que apresentarem resultado positivo na fase de triagem devem ser submetidas à confirmação com o emprego de técnicas mais específicas. Idealmente, uma técnica de triagem para o controle da dopagem deve apresentar as seguintes características: fornecer resultados rapidamente, ser específica, apresentar alta sensibilidade, ser de fácil execução, de baixo custo e abranger o maior número de substâncias de interesse.

Uma vez que nenhuma das técnicas analíticas disponíveis preenchem todos os requisitos perfeitamente, na prática, duas ou mais técnicas são empregadas para estender a análise de triagem para maior grupo de substâncias proibidas. No controle da dopagem,

as técnicas mais empregadas como triagem são as cromatográficas (cromatografia em fase gasosa-GC e cromatografia líquida-HPLC) e os imunoenaios. Amostras de sangue e urina podem ser analisadas por essas técnicas.

A espectrometria de massa associada à cromatografia em fase gasosa (GC-MS) ou à cromatografia líquida (LC-MS) é a técnica de eleição para confirmação da presença de determinada substância em uma amostra biológica. Essa técnica fornece um espectro de massa que é único para cada particular composto químico, sendo considerada inequívoca para a identificação de substâncias em análises toxicológicas. Concentrações mais baixas de fármacos e/ou metabólitos presentes nas amostras também podem ser analisadas por espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) ou espectrometria de massa *tandem* (MS-MS).

Todas as substâncias exógenas de uso proibido no esporte podem ser identificadas utilizando esse esquema analítico, incluindo os estimulantes, os narcóticos analgésicos, os agentes anabólicos sintéticos e os diuréticos. Entretanto, a caracterização da dopagem pelo uso de compostos endógenos apresenta dificuldade maior devido à presença normal desses na urina. Para alguns, existem concentrações ou relações

já definidas. No caso da testosterona, o limite tem por base a relação de concentração de testosterona/epitosterona (T/E) na urina. Valores de T/E maiores que 4 sugerem condição fisiológica alterada, estado patológico ou abuso de testosterona pelo atleta.

Outra técnica para a identificação do abuso de esteróides endógenos, como a testosterona e a desidroepiandrosterona (DHEA), é a determinação isotópica dessas substâncias presentes nas amostras biológicas fornecidas pelos atletas. A técnica consiste em cromatografia em fase gasosa, subsequente combustão dos compostos a CO₂ e finalmente análise por espectrometria de massa de razão isotópica desse gás (GC/C/IRMS). O método é baseado no fato de que a razão isotópica de carbonos (C13/C12) é significativamente diferente nas substâncias sintéticas do que nos compostos de origem exclusivamente biológica.

O LC-MS também tem se destacado como técnica analítica para determinação de outras substâncias endógenas, como os hormônios peptídicos e glicoprotéicos. Isso se deve ao desenvolvimento da cromatografia líquida, que possibilitou técnicas mais robustas e reprodutíveis, e da espectrometria de massa, com aprimoramento dos analisadores e da bioinformática.

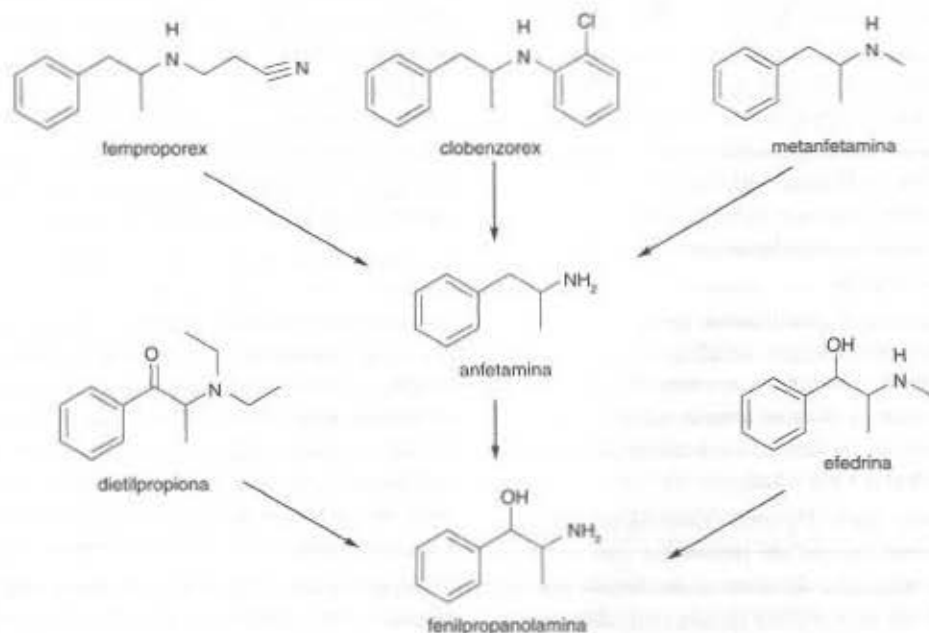


Figura 1. Biotransformação de simpatomiméticos.

8. PREVALÊNCIA DA DOPAGEM

Evidências da prevalência do consumo de *doping* são captadas por meio dos resultados positivos obtidos no controle da dopagem em laboratórios credenciados pela AMA.

De 1993 a 2004, a porcentagem de resultados analíticos adversos, ou seja, positivo, variou de 1 a 2%. A Tabela 2 apresenta as principais classes detectadas entre os anos de 1994 e 2004. Esses resultados podem não refletir a realidade, apenas indicam quantas amostras de atletas deram resultados positivos, e não quantos atletas estavam usando *doping*.

A maioria dos resultados positivos pertence às classes: esteróides anabólicos, estimulantes, corticosteróides e cannabis. Os altos números para os agonistas beta-2 se justificam pela inclusão de resul-

tados positivos, mesmo com a notificação médica, de preparações inalatórias de agonistas beta-2 permitidos pela AMA.

Em 2004, as 12 substâncias mais identificadas pelos laboratórios credenciados pela AMA foram, em ordem decrescente: canabinóides, testosterona, nandrolona, salbutamol, triancinolona, estanozolol, betametasona, anfetamina, efedrina, terbutalina (agonista beta-2), cocaína e metandienona (esteróide anabólico).

No Brasil, um levantamento de dados dos exames, fora e dentro de competição, do ano de 2003, demonstrou que a cocaína e os agentes anabólicos foram os principais agentes de dopagem detectados. Foi possível verificar que esportes como fisiculturismo, equitação, luta de braço, boxe e atletismo são os que apresentam o maior índice de resultados positivos.

Tabela 2. Número de agentes de dopagem identificados durante 1994-2004.

Classes	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Agentes anabólicos	891	986	1.131	967	856	973	946	914	966	872	1.191
Hormônios	3	9	4	5	12	20	12	26	41	79	78
Agonista beta-2*	-	-	-	393	479	536	489	398	382	297	381
Diuréticos + ag. mascarantes	78	73	60	101	92	142	96	126	159	161	157
Estimulantes	347	310	281	356	412	532	453	352	392	516	382
Narcóticos	42	34	37	47	18	9	14	29	13	26	15
Canabinóides	75	224	154	164	233	312	295	298	347	378	518
Corticosteróides	2	-	-	-	-	-	89	46	249	286	548
Beta bloqueadores	15	14	6	11	12	24	21	20	15	30	25

*Classificados como agentes anabólicos antes de 1996.

9. BIBLIOGRAFIA

- BRASIL. MINISTÉRIO DO ESPORTE. Resolução 2, de 5 de maio de 2004, Brasília, 2004.
- CAMPOS, D.R.; YONAMINE, M.; MOREAU, R.L.M. Marijuana as doping in sports. *Sports Med.*, v.33, p.395-399, 2003.
- DE ROSE, E.H.; AQUINO NETO, R.F.; MOREAU, R.L.M.; CASTRO, R.R.T. Controle antidoping no Brasil: resultados do ano de 2003 e atividades de prevenção. *Rev. Bras. Med. Esporte*, v.10, n.4, p.289-293, 2004.
- GARCIA, P.R.; YONAMINE, M.; MOREAU, R.L.M. Determinação de efedrinas em urina por cromatografia em fase gasosa (CG/DNP) para o controle da dopagem no esporte. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v.41, p.351-358, 2005.
- KARCH, S.B. *Drug abuse handbook*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2007. 1267p.
- LIPPI, G.; GUIDI, G. Doping e sport. *Minerva Med.*, v.90, p.345-357, 1999.
- MOTTRAM, D.R. *Drugs in sport*. 4.ed. New York: Routledge Taylor & Francis Group, 2005. 420p.
- RIVIER, L. Techniques for analytical testing of unconventional samples. *Baillière's Best Pract Res Endocrinol Metab.*, v.14, p.147-165, 2000.
- SAUGY, M.; CARDIS, C.; ROBINSON, N.; SCHWEISER, C. Test methods: anabolics. *Baillière's Best Pract. Res. Endocrinol. Metab.*, v.14, p.147-165, 2000.
- SILVA, O.A.; YONAMINE, M. Aspectos farmacológicos da dopagem no esporte. In: AMATUZZI, M.M.; CARAZZATO, J.G. *Medicina do esporte*, Roca: São Paulo, 2004, p.141-157.
- WORLD ANTI-DOPING AGENCY (WADA). The world anti-doping code. The 2007 prohibited list – international standard, 2007.
- YONAMINE, M.; SILVA, O.A. Dopagem no esporte. In: TI-RAPEGUI, J. *Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física*. São Paulo: Atheneu, 2005.p.189-198.
- YONAMINE, M.; GARCIA, P.R.; MOREAU, R.L.M. Non-intentional doping in sports. *Sports Med.*, v.34, n.11, p.697-704, 2004.

Esteróides Anabólicos Androgênicos

Rosemary Custódio Pedroso

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Esteróides anabólicos androgênicos naturais
 3. Esteróides anabólicos androgênicos sintéticos e semi-sintéticos
 4. Padrões de uso
 5. Absorção, biotransformação e excreção
 6. Esteróides anabólicos androgênicos como agentes de dopagem
 - 6.1. Efeitos na massa muscular
 - 6.2. Efeitos no metabolismo de açúcares e lipídeos
 - 6.3. Efeitos nos ossos e eritropoiese
 7. Principais efeitos tóxicos
 - 7.1. Hepatite, hepatomas e neoplasias hepáticas
 - 7.2. Efeitos nas funções sexuais
 - 7.3. Hipertensão e outras alterações cardiovasculares
 - 7.4. Alterações nos ossos e na disposição de cálcio
 - 7.5. Alterações metabólicas e outros efeitos
 - 7.6. Alterações comportamentais, dependência e síndrome de abstinência
 8. Controle da dopagem nos esportes
 9. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

Esteróides anabólicos androgênicos são hormônios naturais, como testosterona, diidrotestosterona e androstenodiona e substâncias sintéticas e semi-sintéticas relacionadas a esses hormônios sexuais masculinos. Os últimos foram desenvolvidos a partir de alterações na estrutura química da testosterona com o objetivo de diminuir os efeitos androgênicos e aumentar a capacidade anabolizante; também para obtenção de produtos ativos quando administrados por via oral, ou ainda, para prolongar a permanência no organismo. Foram introduzidos na terapêutica em meados do século passado e, desde então, são usados em muitas patologias, havendo mais de duzentos produtos farmacêuticos contendo esteróides anabólicos androgênicos autorizados para comércio no Brasil. Embora de uso controlado, são adquiridos legalmente dentre os produtos registrados ou ilegalmente por outras vias, não havendo um controle eficaz sobre o uso e comercialização.

A procura de meios artificiais para promover o aumento de músculo e força determinou a introdução dessa classe farmacológica como agente de dopagem. Há décadas o uso abusivo cresce entre atletas

e outros segmentos da sociedade e a confirmação deste fato é a propaganda veiculada, sem constrangimento, em vários meios de comunicação, nas quais usuários e outros interessados relatam efeitos positivos sobre o desempenho físico e várias vantagens na utilização de anabolizantes esteroides.

Cientificamente, no entanto, há dificuldades, por questões éticas e legais, para se reconhecerem e se quantificarem muitos dos efeitos desses compostos sobre o desempenho. Os efeitos surgem com doses extremamente altas e geralmente tóxicas. Do ponto de vista toxicológico, é muito importante identificar e quantificar efeitos adversos, alertar usuários sobre riscos de uso e dar respaldo científico para coibir o abuso, seja nos esportes como em outras atividades.

2. ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDRÔGENICOS NATURAIS

No homem adulto e no adolescente, os hormônios sexuais denominados androgênicos ou andrógenos, incluindo testosterona, diidrotestosterona e androstenodiona são secretados pelas células intersticiais dos testículos, sendo essa a única fonte realmente importante de testosterona em homens adultos.

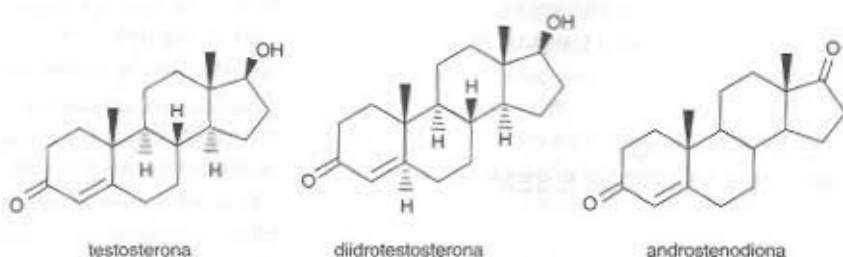


Figura 1. Esteróides anabólicos androgênicos naturais.

A liberação de hormônios sexuais é regulada pelo eixo hipofisário-hipotalâmico. O hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH) presente no hipotálamo atua na hipófise anterior, promovendo a liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH), que estimula a gametogênese e hormônio luteinizante (LH), que no sexo masculino é também denominado hormônio de estimulação de células intersticiais (ICSH), responsável pelo estímulo da secreção dos hormônios androgênicos pelos testículos. A produção de andrógenos pela glândula supra-renal fica sob controle da corticotrofina, mas é pouco significativa para o homem sexualmente desenvolvido. A concentração plasmática da testosterona varia entre 0,2 e 1,0 $\mu\text{g/dL}$ no adulto, sendo a produção diária de 2 a 10 mg, aproximadamente. Durante a infância,

não há produção significativa de hormônios sexuais e, na puberdade, quando aumenta a sua produção, a testosterona determina o aumento do tamanho do pênis e dos testículos e o desenvolvimento das características sexuais secundárias, isto é: distribuição típica de pêlos sobre o corpo, timbre mais grave de voz, textura mais espessa da pele, presença de acne e alopecia quando houver pré-disposição genética. Tem papel importante sobre o metabolismo basal, aumentando o número de hemácias, o volume de sangue e líquidos extracelulares, a síntese de proteínas e o desenvolvimento muscular, a retenção de cálcio e crescimento ósseo.

A mulher também produz testosterona e androstenodiona nos ovários e supra-renais, com concentração plasmática de testosterona variável entre 15

e 65 ng/dL, em função do ciclo menstrual. Durante a gravidez, a gonadotrofina coriônica placentária da mãe estimula o feto masculino a produzir uma quantidade moderada de testosterona nos testículos, importante para o processo de divisão e secreção das células germinativas, bem como pelo movimento das gônadas para a bolsa escrotal.

A síntese de hormônios androgênicos no adulto dá-se a partir do colesterol, quando sucessivas oxidações levam à formação de pregnenolona, o principal precursor de todos hormônios esteroides. A partir da pregnenolona é formada a desidroepiandrosterona (DHEA) que dá origem a androstenodionas e androstenodióis, entre os últimos o 5 α -androstenodiol, um potente androgênio. Esses andrógenos são convertidos em testosterona no fígado, onde 4-androstenodiona e 5,6-androstenodiol são precursores imediatos, sendo o primeiro o mais importante deles.

DHEA, 4-androstenodiona (ou simplesmente denominado androstenodiona), testosterona, bem como outros hormônios de origem endógena são muito utilizados para fins de dopagem. Embora a maioria dos precursores tenham atividade androgênica mais fraca, alguns agem por mecanismos semelhantes ao da testosterona ou seus efeitos são atribuídos a processos de biossíntese que os transformam em testosterona e diidrotestosterona (DHT), o principal metabólito ativo da testosterona.

3. ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDRÔGENICOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS

Com a finalidade de aumentar a eficácia anabólica e o tempo de permanência no organismo e, também, para diminuir os efeitos androgênicos foram feitas modificações na estrutura molecular dos hormônios naturais, originando três grupos de derivados: os ésteres do grupo 17 α -hidroxila, os derivados alquilados na posição 17 α e outros com alterações no anel esteroides.

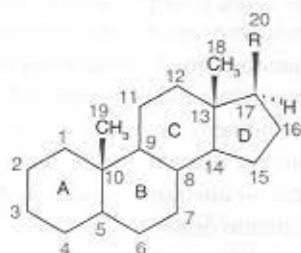


Figura 2. Estrutura básica dos esteróides anabólicos androgênicos sintéticos.

Quando ligações químicas situam-se acima do anel esteroides (plano do papel) originam-se configurações denominadas β e as ligações que ficam abaixo desse plano são configurações α . A esterificação do grupamento 17 β -hidroxila do anel ciclopentanoperidrofenantreno da testosterona, com compostos de cadeia apolar contendo grupamento de ácido carboxílico na extremidade, confere propriedades lipofílicas à molécula, permitindo que a maioria dos ésteres formados seja eficaz quando injetados parenteralmente, com exceção do acetato de metenolona e undecanoato de testosterona, eficazes por via oral. Essa esterificação não tem efeito na taxa anabólica, apenas causa aumento da atividade pela maior permanência do anabolizante androgênico no organismo. O comprimento da cadeia de carbonos da molécula usada para a esterificação da 17 β -hidroxila determinará a velocidade de liberação do hormônio do tecido adiposo. Dentre os ésteres da testosterona encontram-se o propionato, enantato (heptanoato), nicotinato e cipionato (ciclopentanopropionato) e entre os ésteres da 19-nortestosterona, o undecanoato de nandrolona (Deca-Durabolin[®]) e o fenilpropionato de nandrolona (Durabolin[®]). Como exemplo do efeito da esterificação sobre a permanência do composto no organismo pode ser citada a nandrolona (19-nortestosterona), cuja meia-vida biológica pode ser alterada de algumas horas para até mais de quinhentas horas em função dessas substituições.

Esteróides anabólicos alquilados na posição 17 α da molécula são muito menos biotransformados pelo fígado e por isso eficazes por via oral. São exemplo de derivados da testosterona 17 α -metilados: metiltestosterona, fluoximesterona, metandrostenolona, oxandrolona, oximetolona e estanozolol; sendo derivados 17 α -etilados, o etilestrenol e noretandrolona. Há ainda derivados 1-metilados como a metenolona e mesterolona que também são ativos pela via oral.

A introdução de grupamentos alquila diretamente no anel A da testosterona nas posições C1 e C2 e no anel B na posição C7 intensifica a atividade anabólica. Também, a remoção do grupamento metila do C19 aumenta o efeito anabólico e diminui a ação esteroides androgênica, caso da 19-nortestosterona. A diidrotestosterona é a forma reduzida no anel A da testosterona, que perde a insaturação ganhando hidrogênio, como mostra a Figura 1. Na verdade há duas possibilidades para essa adição, onde são formados 5 α e 5 β -diidrotestosterona com atividades distintas.

Dentre as substâncias anabolizantes naturais e sintéticas registradas na agência de vigilância sanitária no Brasil como medicamentos, podemos destacar os seguintes nomes genéricos: androstenolona, bolasterona, boldenona, cloroxomesterona, closte-

bol, deidroclormetiltestosterona, drostanolona, estanolona, estanozolol, etilestreno, fluoximesterona ou fluoximetiltestosterona, formebolona, mesterolona, metandienona, metandranona, metenolona, metiltestosterona, mibolona, nandrolona, noretandrolona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, desidroepiandrosterona (DHEA), somatofina (hormônio do crescimento humano), testosterona e trembolona.

Todos eles e outros similares, perfazendo aproximadamente trezentos derivados, são banidos pela maioria das entidades esportivas nacionais e internacionais, e muitos são usados abusivamente.

4. PADRÕES DE USO

A Portaria 344/98 do Ministério da Saúde determina que haja fiscalização na produção, comércio, manipulação e uso de esteróides anabolizantes androgênicos, exercida conjuntamente pelas autoridades sanitárias. A Lei Federal 9965/00 torna obrigatório para aquisição desses anabolizantes, a apresentação e retenção na farmácia ou drogaria da cópia carbonada de receita emitida por médico ou dentista devidamente registrados nos seus respectivos conselhos profissionais.

Terapeuticamente, são indicados para aumentar a produção de sangue em pacientes com anemia atípica, estimular o apetite e promover o crescimento da massa corpórea, para pacientes com AIDS, carcinoma mamário metastático e outros tipos de neoplasias para combater o catabolismo crônico e para melhorar o estado geral do indivíduo, em casos especiais de obesidade, doenças renais e pulmonares crônicas, queimaduras graves, distrofia muscular, dores causadas pela osteoporose, na recuperação de lesões, para melhorar a circulação do sangue arterial, especialmente nas artérias coronárias e em vasos do sistema nervoso central, aumentar a síntese de proteínas contráteis na musculatura cardíaca e o tônus do coração e de vasos etc. A testosterona, particularmente, é prescrita para suprir a deficiência da função endócrina dos testículos e aumentar a síntese protéica, em casos de hipogonadismo, puberdade e crescimento retardados ou estatura exagerada, deficiência androgênica parcial em homens idosos ou secundária a doenças crônicas, e na contracepção hormonal masculina.

Não obstante a vasta aplicação terapêutica, essas substâncias são muito importantes do ponto de vista toxicológico, por serem usadas sem indicação médica e de forma abusiva por atletas, desportistas de várias modalidades (incluindo beisebol, futebol, atletismo, levantamento e arremesso de peso, fisiculturismo, ciclismo, luta, artes marciais, boxe, etc), frequentadores

de academias de ginástica e musculação e parcela significativa de jovens e adolescentes. São fornecidas por treinadores, companheiros de equipe, amigos, parentes, empresários, adquiridas por meios próprios para a auto-administração ou ainda, muitas vezes, através de prescrição médica sem qualquer indicação legítima.

Por serem substâncias com estrutura química complexa, a principal fonte fornecedora desses produtos é a indústria farmacêutica de grande porte mediante produtos fabricados legalmente, geralmente subsidiárias instaladas em países onde se exerce pouco controle. Outras fontes incluem laboratórios clandestinos de tamanho médio e laboratórios de produtos veterinários, havendo muitos anabolizantes fabricados para uso em animais, como é o caso da boldenona (Equipoise®) que são utilizados pelo homem. Há redes de tráfico internacional e, além do contrabando, cresce o número de produtos falsificados no "mercado paralelo", o que torna difícil estimar a extensão do uso.

Inicialmente, os atletas foram os mais atingidos por esse padrão de uso abusivo, depois os indivíduos do sexo masculino, classe média, com idade próxima a 30 anos e também as mulheres, tornaram-se grupo de risco na busca dos denominados "efeitos cosméticos". Nos últimos anos, a prevalência entre estudantes tem aumentado e muitos adolescentes passaram a utilizar esteróides anabólicos androgênicos. Nos EUA estima-se que dentre os usuários, 2,7 % são estudantes do sexo masculino que praticam esportes, preocupados com a aparência e com os resultados nas competições. Em vários outros países, incluindo Austrália, Brasil, Noruega e Suécia, os adolescentes também usam para melhorar a aparência ou o desempenho atlético.

As doses são no mínimo iguais ao dobro das doses indicadas na terapêutica, mas chegam a ser até dez vezes maiores, havendo relatos de uso de doses cem vezes maiores. São consumidos em ciclos, isto é, utilizam-se doses iniciais pequenas que gradualmente aumentam até a metade do ciclo de uso e, da mesma forma gradual, diminuem até o final desse ciclo, o que é denominado "pirâmide". Geralmente a exposição se faz durante período prolongado de tempo, variando entre quatro a dezoito semanas, onde diversas formas farmacêuticas são usadas alternadamente, incluindo compostos ativos por via oral e outros de uso parenteral, sendo o ciclo repetido algumas vezes ao ano. A frequência da administração depende do tempo de meia-vida do anabolizante, sendo maior para os administrados por via oral que apresentam meia-vida menor. Também a escolha do anabolizante depende de muitos fatores, dentre os quais da finalidade de uso e do tempo em que a maior densidade muscular é desejada (competição, pré-competição ou outro objetivo de uso).

As modificações nas moléculas dos esteróides androgênicos que originam compostos sintéticos podem alterar significativamente as vias metabólicas envolvidas nos processos de biotransformação. A grande dificuldade analítica para a identificação dessa classe de compostos em amostras de urina é a biotransformação extensiva, que dá origem a muitos compostos esteróides excretados na forma livre ou, conjugados ao ácido glicurônico e sulfato.

Como exemplo de biotransformação de anabolizantes sintéticos pode-se citar a oximetolona (17 β -hidróxi-2-hidroximetileno-17 α -metil-5 α -androstano-3-ona), cuja biotransformação no homem leva à formação de 17 β -hidróxi-17 α -metil-5 α -androstano-3-ona e uma série de derivados ácidos. No processo, um metabólito intermediário é descarboxilado e diversos metabólitos ácidos são formados como resultado da clivagem do anel A, sendo que o mais abundante responde por apenas 1,52% da dose administrada. A biotransformação de esteróides apolares geralmente ocorre em uma sequência de passos de hidroxilação e de redução no sentido de formar compostos hidrossolúveis. A clivagem do anel A não é considerada como uma reação clássica e os metabólitos formados podem ou não explicar a toxicidade do composto.

Outro exemplo é o estanozolol que apresenta onze produtos de biotransformação, principalmente mono e dihidroxilados, possíveis de serem identificados na urina na forma livre e conjugada. Também, o acetato de metenolona que administrado a humanos origina pelo menos 12 produtos diferentes como resultado da oxidação do grupo 17-hidróxi e redução de substituintes do anel A, com ou sem hidroxilação concomitante das posições C₆ e C₁₀, produtos esses excretados na urina na forma livre ou conjugados com o ácido glicurônico e sulfato.

6. ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS COMO AGENTES DE DOPAGEM

Nos esportes, o uso ilícito de anabolizantes teve início no século passado, aparentemente na década de cinquenta, entre levantadores de peso e fisiculturistas. Alastrou-se para todos os níveis de competições esportivas, inclusive sendo motivo de desqualificação de atletas em muitos eventos internacionais. Há registros de que foram utilizados pelos atletas russos durante o campeonato mundial de levantamento de peso realizado em 1954, na Áustria. Em 1964, nas Olimpíadas de Tóquio foram largamente utilizados em diversas modalidades. Em 1976, durante os Jogos Olim-

pícos de Montreal, quando foi iniciado oficialmente o controle antidopagem de anabolizantes nos eventos olímpicos, seis atletas do levantamento de peso foram desclassificados e obrigados a devolver suas medalhas. Em 1983, nos Jogos Pan-americanos realizados em Caracas, dezenove competidores foram desqualificados após a identificação do uso de anabolizantes; dezenas de outros deixaram voluntariamente os Jogos, provavelmente para não serem surpreendidos no controle antidopagem. Nos Jogos Olímpicos de 1988, realizados em Seul, a comissão médica do Comitê Olímpico Internacional desclassificou Ben Johnson pelo uso de estanozolol (Winstrol®). Nos dias atuais, o encontro de anabolizantes em amostras de urina de atletas de nível internacional, inclusive nas Olimpíadas, já não surpreende, como ocorreu no ano 2000, na Austrália. Nos Jogos Olímpicos de Atenas, em 2004, foram encontradas 23 amostras com substâncias proibidas, das quais 16 eram anabolizantes. Os agentes anabolizantes (incluindo agentes anabolizantes não esteroides) são responsáveis por cerca de 43% dos resultados anormais dos exames feitos durante ou fora de competições.

Entre os anabolizantes mais empregados como doping, encontram-se a metandienona, metandrostenedolona, metenolona, mesterolona, oxandrolona, oximetolona, estanozolol decanoato e fenilpropionato de nandrolona, cipionato de testosterona e undecilenato de boldenona. Embora haja leis e regulamentos nacionais e internacionais para proibir o uso de esteróides anabólicos androgênicos nos esportes, estes continuam sendo cada vez mais utilizados, com prevalência entre o sexo masculino e incidência bastante alta entre mulheres atletas, em esportes que exigem massa muscular desenvolvida.

6.1. Efeitos na massa muscular

Os efeitos da testosterona na musculatura esquelética são evidentes, haja vista a força do homem que passa a ser naturalmente superior à da mulher na adolescência. As fibras musculares aumentam em número e tamanho pelos efeitos dos anabolizantes naturais e sintéticos, causando um aumento da força. Pode-se dizer que os efeitos anabólicos são dose dependentes, e para a testosterona ocorrem significativamente com doses semanais iguais ou maiores a 300 mg, que resulta em concentrações séricas maiores que 1 μ g/dL.

O aumento dos músculos tem como consequência o aumento da força muscular. Todavia, permanece a questão se esse efeito é suficiente para produzir melhor desempenho atlético. Muitos fatores contribuem para o desenvolvimento muscular e podem

interferir nos resultados dos testes de desempenho como, por exemplo, a qualidade da dieta protéica, a intensidade do treinamento, a dose e o tipo do anabolizante etc. A reprodução em laboratório, do que ocorre na realidade com o uso abusivo de anabolizantes é impraticável, uma vez que as doses e o padrão de exposição que se verifica nesse abuso são incompatíveis com a segurança dos voluntários. E assim, há muitas divergências quanto ao grau dos benefícios para o desempenho físico, sobretudo em homens sexualmente maduros com receptores androgênicos naturalmente ocupados.

A testosterona age como pró-hormônio formando esteróides androgênicos 5 α -reduzidos, como a 5 α -diidrotestosterona, que são mediadores intracelulares da maioria das ações androgênicas, e estradiol, um estrógeno que potencializa ou bloqueia alguns efeitos androgênicos. Quanto aos mecanismos de ação envolvidos no aumento da musculatura esquelética, sabe-se que esses efeitos são mediados pelos mesmos receptores de andrógenos. Os esteróides androgênicos atravessam a membrana plasmática e fazem ligação com alta especificidade e baixa afinidade em receptores intracelulares estabilizados por proteínas presentes no citoplasma. A testosterona e seu metabólito 5 α -diidrotestosterona ligam-se intracelularmente ao receptor protéico, formando um complexo hormônio-receptor. Diidrotestosterona é o principal metabólito ativo da testosterona e possui maior afinidade pelo receptor androgênico do que a própria testosterona, ligando-se mais rapidamente para formar o complexo hormônio-receptor nos músculos e dissociando-se mais lentamente que a testosterona. Ou seja, a afinidade da diidrotestosterona pelo receptor e a estabilidade do complexo formado são muito maiores que as estabelecidas pelo complexo da testosterona-receptor. O complexo desliga-se do receptor e se desloca ao núcleo, onde irá ligar-se à cromatina em região de "elementos de resposta a hormônios", o que altera a expressão dos genes. Interfere nos sinais da transdução do RNA por meio de proteína quinase, resultando no aumento da atividade de RNA-polimerase, aumento de síntese de RNA e de proteínas específicas. Ou seja, participa da regulação do processo de transcrição e aumenta a atividade da RNA-polimerase nuclear nas células dos músculos esqueléticos. Ocorre aumento da velocidade de incorporação de aminoácidos às proteínas e intensificação do metabolismo protéico, aumento na síntese de proteínas contráteis, como actina e miosina, e de enzimas isoladas. A largura das fibras aumenta devido à elevação do número de miofilamentos e miofibrilas, havendo ainda alterações na estrutura das isoformas da miosina de cadeia pesada.

Em homens adultos com aumento evidente de músculos, sugerem-se ainda outros mecanismos de ação, uma vez que os receptores de andrógenos apresentam-se saturados frente a doses muito elevadas de anabolizantes. Há indícios de que estimulam a miogênese pela transformação de células mesenquimais pluripotentes em linhagens miogênicas e, por repressão de certos genes, inibe a diferenciação destas em linhagens adipogênicas. Outras pesquisas atribuem o aumento da síntese protéica à (1) estimulação intramuscular do hormônio de crescimento dependente do "fator-1" relacionado a insulina (IGF-I), (2) aumento da expressão da "proteína de choque térmico" em fibras musculares de contração rápida, justificando a maior tolerância dos músculos ao treinamento de alta intensidade, (3) hipertrofia das fibras tipo IIa e formação de novas fibras, (4) aumento na expressão de receptores androgênicos nos músculos, com intensidade e tipo de resposta dependentes da concentração do anabolizantes e do tipo do músculo.

A androstenodiona e outros andrógenos secretados pela adrenal, como a desidroepiandrosterona (DHEA) e metabólitos, apresentam baixa atividade e força de ligação fraca em receptores de andrógenos.

Os mecanismos pelos quais os anabolizantes sintéticos exercem seus efeitos sobre o músculo, embora pareçam ser semelhantes aos da testosterona, não são totalmente compreendidos. Muitos efeitos resultam da ação da própria testosterona, da ação do metabólito alfa-reduzido, diidrotestosterona, e de seu derivado estrogênico, o estradiol. Enquanto alguns como a metandrostenolona não reagem fortemente com o receptor de andrógeno, usando a síntese protéica ou glicogenólise para sua ação, outros como a oxandrolona reagem fortemente com o receptor.

6.2. Efeitos no metabolismo de açúcares e lipídeos

Os esteróides anabólicos androgênicos atuam como antagonistas de glicocorticóides e como tal, independentemente de receptores de andrógenos, cumprem função anticatabólica, inibindo a atrofia dos músculos esqueléticos. Assim, contrapõem-se aos efeitos do cortisol, conhecido como hormônio do stress, reduzindo o tempo de recuperação das fibras fatigadas no tecido muscular, isto é, diminuindo o catabolismo do músculo e exercendo influência sobre muitas reações bioquímicas controladas por esse glicocorticóide.

Todavia, quando usados em grande quantidade são responsáveis pelo aumento excessivo de cortisol no plasma. Na presença de esteróides anabólicos

sintéticos o cortisol é biotransformado e excretado do organismo muito mais lentamente, havendo competição entre os anabolizantes e ele pelas enzimas 3β -hidroxiesteróide-desidrogenases, importantes entre outras ações pelo catabolismo desse glicocorticóide; competem também pelo ácido glicurônico no processo de excreção de metabólitos conjugados. Os esteróides anabolizantes de uso oral, derivados 17α -alquilados, inibem fortemente a atividade de algumas isoenzimas das desidrogenases mencionadas.

Conseqüentemente, a alta concentração de cortisol influencia diferentes processos do metabolismo intracelular e leva a alterações na biodisponibilidade dos carboidratos no fígado. Age disponibilizando carboidratos, lipídeos e proteínas como fontes de energia, o que significa dizer que há diminuição de suas reservas em quase todas as células do organismo. A eliminação de gorduras tem sido responsável pelo uso abusivo de anabolizantes, principalmente entre freqüentadores de academias de ginástica e musculação, pelos efeitos denominados cosméticos.

Nos músculos, os efeitos metabólicos dependem das características funcionais e morfológicas do próprio músculo, envolvendo a formação do complexo hormônio-receptor e participação de receptores androgênicos.

6.3. Efeitos nos ossos e eritropoiese

Os anabolizantes aumentam a síntese de colágeno, a formação de trifosfato de inositol e diacilglicerol pelos osteoblastos e a fixação de cálcio, dessa forma, aumentando a densidade mineral óssea. Esses efeitos são explorados na medicina entre pacientes idosos que apresentam osteoporose. Mas, são apenas parcialmente eficientes para tratar casos de atraso de crescimento que independem da insuficiência hipofisária. Mesmo em casos de hipogonadismo, a testosterona só irá exercer sua função anabolizante sobre os ossos se houver o restabelecimento do equilíbrio hormonal e utilização concomitante do hormônio de crescimento. A ação androgênica nos ossos ocorre após a conversão desses hormônios em estrógenos, mas já foram identificados receptores androgênicos nos osteoblastos. O mecanismo de ação dos anabolizantes androgênicos deve-se à proliferação de células osteoblásticas, provavelmente através do estímulo dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF) e dos relacionados à insulina (IGF-1), bem como ao estímulo do fator de transformação de crescimento tipo b (TGF- β).

São eficientes quanto à estimulação da medula óssea que, somada à remodelação e crescimento ósseos, aumenta a produção de eritrócitos. A capacidade

de aumentar a eritropoiese é uma propriedade de todos os andrógenos ativos. A velocidade de eritropoiese é aumentada e, conseqüentemente, a quantidade de eritrócitos e o conteúdo de hemoglobinas nas células. Aumentam todos os elementos da série eritrocitária e o volume das células vermelhas, não afetando o conteúdo de ferro e ácido fólico. A diferença entre hematócritos de homens e de mulheres deve-se ao efeito estimulante da testosterona na formação de eritropoetina. No caso de atletas, este efeito pode trazer benefícios na medida em que torna maior a capacidade de trabalho aeróbico dos músculos.

7. PRINCIPAIS EFEITOS TÓXICOS

Os mecanismos de efeitos adversos de esteróides anabólicos androgênicos, inclusive da testosterona, permanecem parcialmente desconhecidos. Sabe-se, porém, que atuam em diversos sistemas e órgãos, cujos principais efeitos tóxicos serão descritos a seguir. Um dos fatores que dificultam o completo entendimento é que não há estudos sobre efeitos tóxicos crônicos, considerando o padrão de uso abusivo, ou seja, doses freqüentes e elevadas, uso de produtos veterinários ou de procedências duvidosas, associação de múltiplos fármacos etc.

Existe o reconhecimento dos inúmeros riscos inerentes ao uso abusivo de esteróides anabólicos androgênicos, mesmo entre os usuários. Há indicações para que sejam monitorados quanto à função hepática, pressão arterial e nível plasmático de colesterol. Tentam minimizar alguns dos efeitos nocivos com exercícios cardiovasculares para prevenir hipertrofia do ventrículo esquerdo, uso de inibidores da enzima aromatase para evitar a formação de estrógeno, utilização de moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERM) para evitar ginecomastia, hormônio de crescimento, gonadotrofina coriônica humana, vitaminas, estrógenos, insulina e outros, para contrabalançar os efeitos colaterais e adversos ou para potencializar efeitos anabólicos etc.

Quando interrompem o uso do anabolizante, começam o que denominam de terapia pós-ciclo, para recuperar a produção natural da testosterona pelo controle hipotalâmico-hipofisário. Para isso, seguem alguns protocolos que sempre incluem o uso abusivo de múltiplos fármacos. Por exemplo, certos efeitos tóxicos decorrentes da exposição ao longo prazo, como o prejuízo da função hepática e supressão da concentração plasmática de lipoproteína de alta densidade são minimizados pelo esquema de uso intermitente e associação de anabolizantes ativos por via oral com ativos por via parenteral. Assim procedendo, os usuários têm a falsa impressão de uso seguro,

quando na verdade estão expondo-se cada vez mais a muitas substâncias, cujas procedências e graus de pureza são, na maioria das vezes, questionáveis.

A literatura tem registrado óbitos de atletas em consequência do uso desses anabolizantes. Há alguns anos atrás, atletas de futebol americano declararam que não conseguiam evitar o uso de anabolizantes, mesmo considerando que quatro jogadores da Liga Profissional haviam morrido durante partidas amistosas ou sessões de treinamento, mortes estas que possivelmente estão associadas ao uso dos anabolizantes. A morte precoce de vários atletas, na modalidade de atletismo, halterofilismo e fisiculturismo também pode estar relacionada ao uso de grande quantidade de anabolizantes. Há estudos mostrando em animais de experimentação que anabolizantes não androgênicos da classe dos agonistas beta-2 também podem causar alta porcentagem de mortes prematuras.

7.1. Hepatite, hepatomas e neoplasias hepáticas

A hepatotoxicidade dos anabolizantes é causada por produtos da biotransformação de esteróides anabólicos orais α -alquilados no C17 do anel ciclopentanoperidrofenantreno, que interferem na eliminação da bilirrubina. Distúrbios metabólicos levam a alterações patológicas graves que podem surgir na forma de hepatite colestática progressiva e icterícia. Há estase e acúmulo de bile nos capilares biliares da porção central dos lóbulos hepáticos, sem obstrução dos dutos maiores. As células hepáticas geralmente sofrem apenas pequenas mudanças histológicas e continuam viáveis. A colestase induzida por esteróides anabólicos é geralmente reversível com a interrupção do uso, raramente perdurando por vários meses. Geralmente os testes de função hepática, como dosagem de bilirrubina, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina, mostram-se elevados, sendo a severidade das alterações dependente da dose. Quando ocorre icterícia, ela geralmente surge após algumas semanas de uso, podendo eventualmente aparecer depois de alguns meses, em função da dose. Esses efeitos têm sido observados, mesmo após o uso de doses terapêuticas entre esses anabolizantes α -alquilados.

Pelióse hepática é uma forma rara de hepatite, caracterizada pela formação de pequenas lesões císticas múltiplas, sendo altamente associada ao uso dos anabolizantes. Na peliόse hepática são formados cistos com sangue, denominados hematomas hepáticos subcapsulares, cujo rompimento causa hemorragia interna intra-abdominal. A metiltestosterona e todos andrógenos 17 α -alquilados são hepatotóxicos,

por isso os ésteres de testosterona têm sido preferencialmente administrados em tratamentos clínicos.

A participação de anabolizantes no desenvolvimento de tumores hepáticos pode ser, em parte, explicada pelos distúrbios que causam no estado hormonal do organismo. Após o uso destes fármacos reduz-se acentuadamente a produção de hormônios endógenos, como testosterona, gonadotrofinas, hormônio do crescimento e adrenocorticotrofina. O distúrbio na regulação hormonal tem reflexos no metabolismo intracelular e muitas células tornam-se alvo de substâncias carcinogênicas. O uso prolongado, geralmente há mais de um ano, pode causar tumores e, em alguns casos, adenocarcinoma e outras formas de neoplasias malignas. Existe outra explicação sobre a patogenia dessas desordens, pelo possível acúmulo de hepatócitos na veia hepática que prejudicaria a circulação sanguínea, causando acúmulo de metabólitos carcinogênicos.

Há casos de morte associada aos danos hepáticos pelo uso de anabolizantes, havendo relato médico de carcinoma hepatocelular após exposição muito prolongada, principalmente quando prevalece o uso de derivados 17- α -alquilados da testosterona.

7.2. Efeitos nas funções sexuais

Os efeitos androgênicos no homem adulto são mediados por receptores de andrógenos existentes nas células. O mesmo receptor que intermedeia a ação da testosterona em tecidos-alvo está presente no músculo sensível aos efeitos dos anabolizantes. Portanto, os efeitos anabólicos e androgênicos não resultam de diferentes ações do mesmo hormônio, mas representam a mesma ação em diferentes tecidos. As consequências toxicológicas decorrentes deste fato são evidentes, uma vez que todos os anabolizantes sintéticos são androgênicos em maior ou menor intensidade. O abuso de quantidades altas irá determinar a supressão da síntese de testosterona através de um mecanismo de retroalimentação negativa.

Nos mamíferos, a secreção de testosterona é pulsátil e regulada por mecanismos de retroalimentação negativa, envolvendo a secreção de gonadotrofinas através do sistema hipotalâmico-hipofisário. Quando há deficiência de testosterona, ocorre estímulo do hipotálamo que, através da secreção de hormônio liberador de gonadotrofinas, estimula a glândula pituitária (adenohipófise) a liberar hormônios gonadotróficos, que irão determinar o funcionamento normal dos testículos. O excesso de testosterona e os anabolizantes sintéticos agem sobre o hipotálamo, suprimindo a secreção de ambas gonadotrofinas, o que resulta na atrofia testicular. A administração de

testosterona exógena inibe a produção natural de LH e FSH e com isso a testosterona endógena deixa de ser produzida pelos testículos. As ações dos andrógenos na produção de hormônios através do sistema hipotálamo-hipófise não requerem conversão de testosterona em diidrotestosterona. A prolactina, hormônio hipofisário intimamente associado aos hormônios gonadotróficos, potencializa o efeito do LH na produção de testosterona.

Dentre os efeitos de feminilidade no homem, como reflexo da diminuição dos níveis da testosterona natural, têm-se redução da função sexual por alteração da libido, oligo e azoospermia com infertilidade e atrofia testicular. Nas mulheres, os esteróides anabólicos androgênicos naturais ou sintéticos causam masculinização com supressão da menstruação, diminuição do tamanho dos seios e de gorduras, espessamento da pele, aumento do clitóris, engrossamento da voz, crescimento de pelos no corpo e calvície típica do sexo masculino.

Os efeitos são reversíveis na maioria dos casos, sendo que alguns, como a supressão da espermatogênese, persistem durante meses após a suspensão do uso e, outros ainda tornam-se irreversíveis pelo uso continuado, como se verifica em casos de hipertrofia e carcinoma prostático.

Um outro tipo de efeito decorrente do desequilíbrio hormonal natural causado pelo uso abusivo de anabolizantes é o aumento da produção dos hormônios sexuais femininos, estradiol e estrona. Efeitos feminilizantes podem ser considerados como efeitos colaterais, indissociáveis dos efeitos desejados. Naturalmente, tanto a testosterona como a androstenediona circulantes no plasma sofrem aromatização do grupamento esteróide da cadeia A do anel ciclopentanoperidrofenantreno, em decorrência da atividade da enzima aromatase, principalmente no tecido adiposo e no fígado, dando origem respectivamente a quantidades significativas dos dois estrogênios, estradiol e estrona. A aromatização a estradiol ocorre em ambos os sexos, o que constitui a principal via de biossíntese de estrogênios em homens e em mulheres após a menopausa. Com o uso abusivo desses hormônios as quantidades de estradiol e estrona aumentam a níveis alarmantes, causando, entre os efeitos de feminilidade, o desenvolvimento das mamas.

A ginecomastia subareolar, uni ou bilateral no homem decorrente do uso abusivo de esteróides anabólicos, surge quando, por processos biossintéticos, os níveis de estrogênios circulantes tornam-se altos. A ginecomastia requer tratamento médico com agentes antiestrogênicos para redução do tamanho da mama e alívio da dor. Mas, quando o aumento da

mama representa um problema psicológico ou estético, recomenda-se a mastectomia.

Esses hormônios, naturais e sintéticos, quando usados na gravidez, afetam o desenvolvimento fetal causando o aparecimento de características masculinas no feto feminino ou o crescimento e desenvolvimento sexual prematuro no feto masculino.

7.3. Hipertensão e outras alterações cardiovasculares

Um dos efeitos adversos mais comuns dos anabolizantes androgênicos é a hipertensão arterial, especialmente em indivíduos com tendência a apresentar pressão sanguínea elevada. Concorrem para isso, os efeitos no metabolismo lipídico e os produzidos pelo cortisol na retenção de água e eletrólitos. Essa soma de efeitos pode ser a causa da hipertensão e também de outras alterações cardiovasculares.

A retenção de água e cloreto de sódio explica parcialmente o ganho de peso observado em usuários de anabolizantes. Enquanto a retenção de fluidos não causa edema detectável em pacientes sob tratamento de hipogonadismo, este pode tornar-se acentuado nas exposições às doses usuais elevadas, principalmente entre indivíduos propensos à retenção hídrica.

No metabolismo lipídico, atuam sobre as lipoproteínas transportadoras de colesterol, LDL e HDL e, pela influência que exercem no metabolismo lipídico, elevam a concentração de LDL e reduzem rápida e significativamente a concentração de HDL, que passa de 40 a 60 mg/dL para valores tão baixos quanto 5 a 10 mg/dL. Há autores que atribuem a esses hormônios um risco maior de obstrução de vasos e isquemias que danificam o músculo cardíaco e diminuem a força de contração.

Promovem o alargamento e engrossamento da parede do ventrículo esquerdo e causam aumento da espessura do septo interventricular. A hipertrofia ventricular esquerda está relacionada a ocorrências de mortes súbitas. Aumentam a coagulação do sangue e diminuem a fibrinólise, o que pode causar trombose ventricular, embolia vascular, e maior predisposição a aterosclerose, derrame cerebral e infarto agudo do miocárdio por oclusão da artéria descendente anterior. Indivíduos com tendência a apresentar níveis altos de LDL são mais suscetíveis a esses danos.

Pelo fato dos andrógenos aumentarem a eritropoiese, a administração ao longo prazo pode induzir o desenvolvimento de policitemia. Esse efeito aparece com o uso terapêutico de doses altas, como ocorre, por exemplo, quando o propionato de testosterona é

prescrito para mulheres sob tratamento paliativo de carcinoma do seio.

7.4. Alterações nos ossos e disposição de cálcio

Se, por um lado, os anabolizantes mostram-se úteis para o tratamento de osteoporose e apresentam efeitos benéficos para os ossos, a retenção de cálcio resulta em sua maior deposição nas articulações e formação de cálculos renais, além de distúrbios em outros processos nesses tecidos. Vários efeitos adversos adicionais podem ocorrer se os esteróides anabólicos androgênicos forem utilizados pelos adolescentes. A administração de anabolizantes antes do fechamento das epífises ósseas pode resultar em aumento de crescimento linear, mas o abuso também pode condicionar a soldadura precoce dos ossos e o aparecimento de indivíduos de baixa estatura, sendo esse efeito decorrente de níveis aumentados de metabólitos estrogênicos. A osteogênese, isto é, a formação óssea é diminuída pelo cortisol.

Como *doping*, os anabolizantes têm sido usados para aumentar ou para impedir o aumento da estatura de atletas. O nanismo induzido pelo uso de anabolizantes androgênicos em crianças é procurado por aqueles que querem forjar atletas olímpicos de baixa estatura na modalidade de atletismo.

Um dos principais problemas verificados entre atletas em decorrência dos efeitos sobre os ossos relaciona-se a lesões músculo-tendinosas ou rompimento e distensões de tendões. Isto porque o desenvolvimento ósseo geralmente não tem a mesma intensidade do desenvolvimento muscular e os tendões, que apresentam diminuição da elasticidade em função do uso dos anabolizantes, não suportam a sobrecarga imposta pelo aumento da musculatura. Há alterações ultra-estruturais nas fibras colágenas que resultam em alterações nas propriedades mecânicas desse tecido.

7.5. Alterações metabólicas e outros efeitos

O grande desafio para indivíduos que usam anabolizantes como agentes de dopagem, ou que fazem uso abusivo para outros fins, é controlar o excesso de cortisol formado, a fim de evitar diversos efeitos indesejáveis. Sob ação do cortisol há estímulo da gliconeogênese, com acentuado aumento do glicogênio nas células hepáticas. O cortisol também diminui a utilização de glicose pelas células. Tanto o aumento da gliconeogênese como a ligeira redução na utilização da glicose, provocam elevação da glicemia. A

enzima glicose-6-fosfatase presente no fígado também é estimulada pelo cortisol, o que colabora para aumentar ainda mais a glicemia. Aminotransferases, piruvato carboxilase e glicogênio sintase são exemplos de outras enzimas estimuladas pelo cortisol. A ação do glicocorticóide nos tecidos periféricos causa uma redução na velocidade de utilização de aminoácidos no processo de síntese protéica e intensifica a utilização dos mesmos como substrato para a gliconeogênese, havendo uma intensificação do metabolismo de ácidos nucleicos e de proteínas no fígado, ou seja, aumenta o catabolismo. Em decorrência das alterações metabólicas no fígado, pode haver também diminuição do nível de glicose no sangue e aumento da concentração de ácidos graxos livres. Muitos efeitos nocivos, como depressão das atividades imunológicas, devem-se ao cortisol.

Os esteróides anabólicos 17α -alquilados podem aumentar a síntese e concentração plasmática de uma variedade de glicoproteínas. Conseqüentemente, a concentração plasmática da forma livre de várias substâncias que se ligam a globulinas pode aumentar, como ocorre com os hormônios tireoidianos e com os anticoagulantes orais. Há intolerância à glicose e resistência à insulina, exacerbação de psoríase, crescimento excessivo da gengiva, acne em decorrência do aumento de tamanho e da quantidade de secreção das glândulas sebáceas, falência renal aguda, tumores renais. A calvície precoce ocorre em indivíduos pré-dispostos e deve-se à influência da 5α -diidrotestosterona, na qual testosterona é convertida.

7.6. Alterações comportamentais, dependência e síndrome de abstinência

Os atletas que fazem uso abusivo de anabolizantes apresentam normalmente sintomas de irritabilidade e agressividade, alterações de comportamento, esquecimento e confusão mental. Inicialmente ocorrem mudanças súbitas de humor, euforia, maior confiança, ânimo e aumento da auto-estima. Esses efeitos psicológicos aparecem algumas horas após o uso de esteróides de ação curta e podem ser dissipados também muito rapidamente. Depois de um longo período de uso de doses altas, não importando a via de administração, há perda de inibição e surgem alterações comportamentais graves, dentro e fora dos esportes, com sentimentos agressivos, comportamento violento, anti-social e ataques de fúria. Além disso, há alterações cognitivas como distração e esquecimento e, surgem alterações psiquiátricas como confusão mental, paranóia, mania, esquizofrenia aguda, depressão e casos de suicídio. Alguns efeitos estão relacionados a

alterações da função serotoninérgica. Mas, há autores que questionam se a maior agressividade observada entre esses usuários não seria a causa que direciona ao uso, e não a consequência do uso, ou ainda, se a agressividade é devida ao próprio anabolizante ou à presença de adulterantes e outras drogas associadas.

Os usuários abusivos podem tornam-se dependentes, necessitando continuar o uso apesar dos efeitos adversos no organismo. A farmacodependência é caracterizada pelo desejo imenso de consumo, gasto de tempo e dinheiro para obter o produto, uso de técnicas de administração parenteral, às vezes com material não esterilizado, compartilhamento de seringas etc. Consumir hormônios anabolizantes está relacionado ao maior consumo do tabaco, álcool e drogas ilícitas. Neste padrão de uso, a via intramuscular é a mais utilizada e, uma parcela dos que usam essa via compartilha seringas, com muitos problemas associados. À semelhança do que se observa com outras drogas ilícitas, a exposição a produtos adulterados aumenta as ocorrências de soropositivos para HIV, hepatite B e C, formação de abscessos, infecções por fungos e intoxicações graves.

Recentemente, uma pesquisa através da Internet direcionada a usuários de esteróides anabolizantes, que atingiu 500 indivíduos sendo 78% fisiculturistas amadores, mostrou que aproximadamente 60% dos pesquisados usavam no mínimo 1g de testosterona ou seu equivalente por semana, com finalidade cosmética. Quase a totalidade (99%) auto-administrava formulações injetáveis e mais de 13% relataram praticar injeções inseguras. Além do uso de anabolizantes, 95% admitiram usar múltiplas drogas (polifarmácia) incluindo hormônios de crescimento e insulina em 25% dos casos. Foram descritos efeitos colaterais subjetivos por praticante todos os usuários.

A síndrome de abstinência caracteriza-se por sintomas adrenérgicos que causam alterações de humor, fadiga, agitação, anorexia e insônia. Há redução no interesse sexual e compulsão para tomar mais anabolizante. O maior perigo da abstinência é a depressão que, às vezes, leva a tentativas de suicídio. Se não for tratada, pode perdurar por um ano ou mais e quando os sintomas são severos torna-se necessário o uso de antidepressivos e de analgésicos, hospitalização e psicoterapia.

8. CONTROLE DA DOPAGEM NOS ESPORTES

O "Código do Movimento Olímpico Antidoping" redigido por diversas autoridades ligadas aos esportes e órgãos governamentais e não-governamentais

de muitos países, estabelece regras e condutas para o controle da dopagem nos esportes e considera que os esteróides anabólicos androgênicos devem ser agrupados para fins analíticos, em: 1) compostos sintéticos, cuja simples presença na urina informa que houve uso indevido e 2) substâncias androgênicas naturalmente presentes na urina que precisam ser analisadas do ponto de vista quantitativo. Embora o controle da dopagem destes dois tipos de anabolizantes androgênicos siga critérios diferentes, a metodologia básica para extração e identificação em amostras de urina envolvem procedimentos e equipamentos similares.

Métodos usando a relação entre testosterona total (livre e conjugada) e o hormônio luteinizante foram usados para informar sobre administração indevida de anabolizantes naturais. Todavia, para burlar este procedimento, começou haver administração concomitante da gonadotrofina coriônica humana que confunde a interpretação dos resultados. A administração ilícita passou a ser controlada pela medida da relação entre a concentração de testosterona e a de seu estereoisômero epitestosterona, relação esta que atualmente não deve ultrapassar ao valor 4. A epitestosterona é um componente natural dos fluidos biológicos, considerada inativa como anabolizante androgênico, cuja formação independe da testosterona e não é afetada pela administração exógena da mesma. A relação entre estes dois compostos é para a maioria dos homens adultos igual a 1, mas pode ser variável. Por isso, a presença desproporcional da testosterona em relação a epitestosterona é considerada suspeita. A administração fraudulenta de epitestosterona para alterar a relação também é monitorada, sendo o seu teor via de regra inferior a 200 ng/mL.

Quando o laboratório relatar uma relação entre testosterona e epitestosterona maior que 4 e não conseguir provar a origem exógena do anabolizante, deve conduzir investigações para se obter o perfil normal para aquele atleta em particular, com avaliações retrospectivas ou prospectivas que comprovem ou descartem condições fisiológicas ou patológicas que poderiam alterar a produção e metabolismo dessas substâncias. Somente depois de avaliado o perfil metabólico e ter sido realizado medidas da relação isotópica é que pode se obter conclusões definitivas sobre o uso abusivo de hormônios androgênicos naturalmente presentes no organismo do homem, como por exemplo: androstenediol, androstenediona, diidrotestosterona, prasterona (DHEA), testosterona e diversos metabólitos e isômeros.

Esteróides anabólicos androgênicos sintéticos são a maioria. Na lista de 2007 da *World Anti-Doping Agency* (WADA) constam os seguintes entre os de ori-

gem exógena: 1-androstenodiol, 1-androstenodiona, bolandiol, bolasterona, boldenona, boldiona, calusterona, clostebol, danazol, deidroclormetiltestosterona, desoximetiltestosterona, drostanolona, etilestrenol, fluoximesterona, formebolona, furazabol, gestrinona, 4-hidroxitestosterona, mestanolona, mesterolona, metenolona, metandienona, metandiol, metasterona, metildienolona, metil-1-testosterona, metilnortestosterona, metiltrienolona, metiltestosterona, mibolona, nandrolona, 19-norandrostenodiona, norboletona, norclostebol, noretandrolona, oxabolona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prostanazol, quimbolona, estanozolol, estebolona, 1-testosterona, tetraidrogestrinona (THG), trembolona e outras substâncias com estrutura química ou efeitos biológicos similares.

Esses e seus produtos de biotransformação são pesquisados em amostras de urina por procedimentos que incluem os mesmos passos iniciais exigidos para análise dos androgênicos naturais. Ou seja, a urina é submetida à hidrólise enzimática para liberação de produtos conjugados com o ácido glicurônico e o sulfato, em seguida é feita uma extração em fase sólida com solventes orgânicos. O extrato, evaporado sob corrente de nitrogênio, fornece um resíduo que, após derivatização química para formar compostos trimetilsililados, é analisado com o emprego da cromatografia a gás de alta resolução acoplada à espectrometria de massa. A espectrometria de massa de alta resolução (GC/HRMS), bem como de combustão e razão isotópica (GC/C/IRMS), mais a cromatografia líquida LC/MS, são as principais técnicas usadas nos procedimentos de confirmação. Nesse caso, a presença de esteróide anabólico androgênico exógeno na amostra fará o laboratório relatar um "resultado analítico adverso", independentemente de sua concentração. No caso da 19-norandrosterona, há grande discussão em relação aos níveis aceitáveis (2 ng/mL para homens e 5 ng/mL para mulheres não-grávidas), mas o resultado analítico adverso já é uma prova da origem exógena da substância proibida e não necessita de outras investigações.

A comissão médica do Comitê Olímpico Internacional, depois das Olimpíadas realizadas em Sidney na Austrália, passou a recomendar a realização de testes em amostras de sangue e urina de atletas em datas aleatórias. A adoção desta prática de coletar amostras para controle da dopagem fora do período de competição tem contribuído para diminuir o uso abusivo desses fármacos. O Código do Movimento Olímpico Antidopagem também inclui anabolizantes não androgênicos e outros produtos relacionados na lista de substâncias proibidas. Assim, além das subs-

tâncias anabolizantes androgênicas, uma série de outros hormônios e substâncias relacionadas também são proibidos, tais como: eritropoietina (EPO), hormônio de crescimento (hGH), fatores de crescimento relacionados a insulina (p.ex., IGF-1), fatores de crescimento mecano (MGFs), gonadotrofinas (LH, hCG) proibidas para o homem, insulina, corticotrofinas e agentes com atividade antiestrogênica, entre os quais inibidores da aromatase e moduladores seletivos de receptores estrogênicos (SERMs). A epitestosterona é proibida por se enquadrar entre as substâncias que podem mascarar o resultado dos exames.

9. BIBLIOGRAFIA

- CAMPOS, D.R.; YONAMINE, M.; ALVES, M.J.N.N.; MOREAU, R.L.M. Determinação de esteróides androgênicos anabólicos em urina por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* São Paulo, v.41, n.4, p.467-476, 2005.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. 11.ed., Elsevier, 2006. 1264p.
- LEI FEDERAL 9965/2000 de 27/04/2000 - Restringe a venda de esteróides ou peptídeos anabolizantes. Disponível em http://www.cfl.org.br/Legisla%E7%E3o/Leis/lei_9965_2000.html. Acesso em 30/05/07.
- MARQUES, M.A.S.; PEREIRA, H.M.G.; AQUINO NETO, F.R. Controle de dopagem de anabolizantes: o perfil esteroidal e suas regulações. *Rev. Bras. Med. Esporte*, v.9, n.1, p.15-24, 2003.
- MASSÉ, R.; AYOTTE, C.; DUGAL, R. Studies on anabolic steroids. - Integrated methodological approach to the gas chromatographic-mass spectrometric analysis of anabolic steroid metabolites in urine. *J. Chromatogr.*, Amsterdam, v.489, p.23-50, 1989.
- NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. Research report series. Anabolic steroid abuse. Disponível em <http://www.steroidabuse.org>. Acesso em 31 maio 2007.
- PAPAZISIS, G.; KOUVELAS, D.; MASTROGIANNI, A.; KARASTERGIOU, A. Anabolic androgenic steroid abuse and mood disorder: a case report. *Intern. J. Neuropsychopharmacol.*, v.10, n.2, p.291-293, 2007.
- PARKINSON, A.B.; EVANS, N.A. Anabolic Androgenic Steroids: A Survey of 500 Users. *Medicine Science in Sports Exercise*, v.38, n.4, p. 644-651, 2006. Disponível em <http://www.acsm-msse.org/pt/re/msse/abstract.00005768-200604000-00006>. Acesso em 30/5/2007.
- PORTARIA nº 101, de 29 Julho 2003. D.O.U. de 6/8/2003. Ministério do Esporte. Brasília, DF. Disponível em [www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/080803_2_2.pdf](http://anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/080803_2_2.pdf). Acesso em 30/5/2007.
- PORTARIA SVS/MS n. 344/98 de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, n. 21, de 1/02/99. Seção 1, p. 29-42 - Republicada.
- SILVA, P.R.P.; DANIELSKI, R.; CZEPIELEWSKI, M.A. Esteróides anabolizantes no esporte. *Rev. Bras. Med. Esporte*, Niterói, v.8, n.6, p. 2002.

- SMITH, D.A.; PERRY, P.J. The efficacy of ergogenic agents in athletic competition. Part I: androgenic-anabolic steroids. *Ann. Pharmacother.*, v.26, p.520-528, 1992.
- SNYDER, P.J. Androgens. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. eds. *Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da Terapêutica*. 11.ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p.1421-1432.
- THEVIS, M.; SCHANZER, W. Mass spectrometry in sports drug testing: Structure characterization and analytical assays. *Mass Spectrom Rev.*, v.26, n.1, p.79-107, 2007.
- WADA - AMA World Anti-Doping Agency. 2005 Adverse Analytical Findings Reported by Accredited Laboratories. Wada, Montreal, 2007. Disponível em www.wada-ama.org/. Acesso em 29/5/2007.
- WIKIPEDIA - Disponível em <http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Testosterona&oldid=4949626>.
- WILSON, J.D. Androgens. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9.ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 1441-1457.

4.12.

Dopagem nos Esportes por Diuréticos

Angélica Yochiy

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Fontes de exposição aos diuréticos
 3. Absorção, distribuição e eliminação
 4. Diuréticos como agentes de dopagem
 5. Efeitos tóxicos
 - 5.1. Inibidores da anidrase carbônica
 - 5.2. Inibidores do simporte de Na^+/Cl^- (tiazídicos e semelhantes aos tiazídicos)
 - 5.3. Inibidores dos canais de Na^+ do epitélio renal (poupadores de potássio)
 - 5.4. Antagonistas dos receptores mineralocorticóides (antagonistas da aldosterona)
 - 5.5. Inibidores do simporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (diuréticos de alça ou de alto limiar)
 6. Controle da dopagem nos esportes
 7. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

Os diuréticos são substâncias predominantemente sintéticas com estrutura química bastante variada e que, em sua maioria, atuam diretamente nos rins sobre a função tubular aumentando a formação de urina. Além de alterar a excreção de água do organismo, os diuréticos também são úteis clinicamente porque modificam a taxa de excreção e o processamento renal de vários íons. Não obstante a grande importância clínica desta classe terapêutica, sob certas condições de uso, exerce diversos efeitos indesejáveis no organismo humano. Estes podem ser efeitos colaterais atribuídos ao aumento excessivo da diurese ou efeitos adversos que atingem uma porcentagem previsível de pacientes. Podem ser, ainda, efeitos decorrentes do mau-uso, como prescrições indevidas para pacientes idosos ou sob tratamento de obesidade ou em consequência do uso não-médico representado pela auto-administração e pela dopagem nos esportes.

A utilização ilícita de diuréticos durante a prática esportiva surgiu por volta do final da década de 70. Tornou-se bastante difundida pelo fato de trazer vantagens indiretas para a performance do esportista e por desempenhar a função de agentes mascaradores, usados para dificultar a identificação de outras substâncias excretadas na urina. Esta prática é perigosa e ilegal, podendo causar sérios danos à saúde do atleta. Os diuréticos fazem parte da lista de substâncias proibidas publicada pela *World Anti-doping Agency* (WADA). No Brasil, os diuréticos estão incluídos na lista de substâncias proibidas na prática desportiva da Resolução n. 17, de 29 de dezembro de 2006 do Ministério dos Esportes.

2. FONTES DE EXPOSIÇÃO AOS DIURÉTICOS

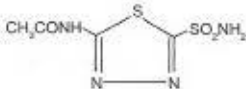
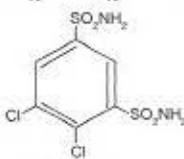
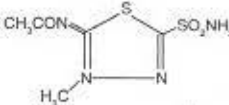
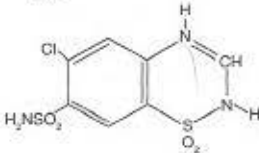
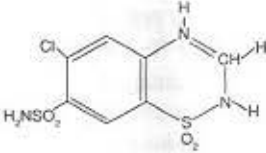
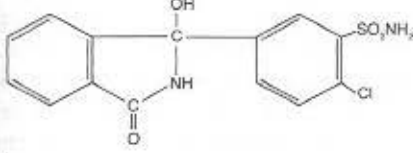
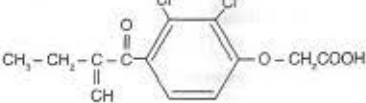
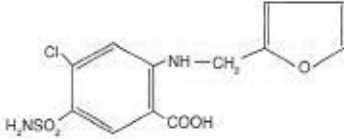
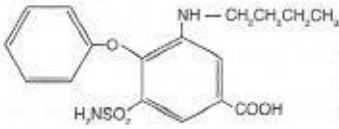
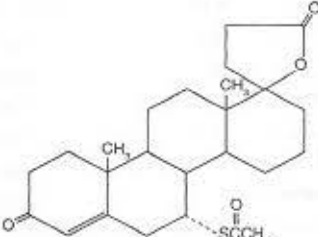
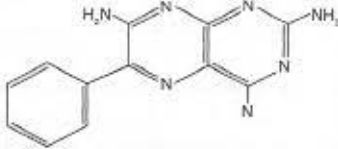
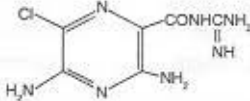
A disponibilidade de diuréticos com elevada eficácia terapêutica cresceu muito nos últimos anos e tem trazido benefícios para o tratamento de pacientes com edema, hipertensão, ascite e outras moléstias que necessitam de procedimentos para aumentar a excreção de água e eletrólitos e reduzir o volume extracelular. Além dos efeitos terapêuticos, esses fármacos também podem causar efeitos tóxicos com maior intensidade, dependendo das condições em que são utilizados. No Brasil, as especialidades farmacêuticas contendo diuréticos podem ser adquiridas sem prescrição médica nas farmácias e drogarias.

De acordo com a estrutura química, sítios de atuação nos rins, eficácia ou principais mecanismos de ação, os diuréticos podem ser classificados em osmóticos, inibidores da anidrase carbônica, derivados tiazídicos e assemelhados, poupadores de potássio e os denominados diuréticos de alça ou de alto limiar.

Normalmente, são apresentados na forma de comprimidos para administração pela via oral e há também formulações de uso parenteral. Embora genericamente denominados de diuréticos, cada classe exerce seus efeitos por mecanismos e sítios de atuação diversificados, o que resulta na excreção de sais específicos e maior ou menor atividade na excreção de líquidos e nos efeitos tóxicos produzidos. Sobre os mecanismos e sítios de ação farmacológica dos diuréticos pode-se dizer que:

- 1) os *inibidores da anidrase carbônica*, dos quais acetazolamida, um derivado sulfamídico, é o principal exemplo, exercem efeito em virtude da semelhança com o ácido carbônico. Seu uso aumenta o volume urinário em decorrência de uma inibição potente e reversível da anidrase carbônica, inibição esta que bloqueia seletivamente a reabsorção do bicarbonato no túbulo proximal. O bloqueio que resulta em aumento da excreção de bicarbonato aumenta também a excreção de cátions, principalmente sódio e potássio, e na inibição da secreção de íons hidrogênio pelo túbulo renal. Há redução na concentração dos íons cloreto na urina, e o pH, normalmente ácido, torna-se alcalino. Além da acetazolamida, também são exemplos desta classe a diclorfenamida e a metazolamida;
- 2) os *inibidores do simporte - co-transporte em uma mesma direção - de Na^+ - Cl^-* (tiazídicos e semelhantes aos tiazídicos) aumentam a excreção de Na^+ e Cl^- . Nesta classe de diuréticos estão incluídos compostos derivados sulfonamidas, análogos ao benzotiadiazina-1,1-dióxido, e vários outros, mais novos, com estruturas bem variadas, mas com características farmacológicas iguais aos tradicionais derivados sulfonamidas, por isso genericamente denominados diuréticos tiazidas. Agem reduzindo a reabsorção tubular proximal e distal. Representam esta classe a bendroflumetiazida, a clorotiazida, a clortalidona, a hidroclorotiazida, a indapamida, entre outros;
- 3) os *inibidores dos canais de Na^+ do epitélio renal*, representados pela amilorida e o triantreno, juntamente com a espironolactona que é classificada como antagonista da aldosterona, estão entre os diuréticos denominados de poupadores de potássio. A amilorida e o triantreno apresentam efeito moderado sobre a excreção de NaCl através da interferência no processo de transporte de íons nos segmentos finais dos néfrons, onde inibem a troca de sódio pelo hidrogênio, bloqueiam a reabsorção de sódio e os mecanismos de acidificação da urina, aumentando consequentemente a excreção de sódio e cloreto e reduzindo a excreção de potássio;

Tabela 1. Principais diuréticos usados na terapêutica

Classe	Fármacos	Estrutura
a. Osmóticos	Manitol, glicose, uréia	
b. Inibidores da anidrase carbônica	Acetazolamida	
	Diclorfenamida	
	Metazolamida	
c. Tiazídicos e semelhantes aos tiazídicos	Clorotiazida	
	Hidroclorotiazida	
	Clortalidona	
	Ácido etacrínico	
Diuréticos de alto limiar	Furosemida	
	Bumetanida	
	Espironolactona	
Poupadores de potássio	Triantereno	
	Amilorida	

- 4) os *antagonistas dos receptores mineralocorticóides* são representados pela espironolactona. A espironolactona é um diurético que apresenta estrutura química semelhante ao hormônio aldosterona e tem efeitos antagônicos aos desse mineralocorticoide, agindo como poupador de potássio. Ligando-se a um receptor protéico desse hormônio, a espironolactona impede a síntese das proteínas induzida pela aldosterona (AIP), responsáveis pelo transporte transepitelial de NaCl no túbulo distal e duto coletor;
- 5) a furosemida, derivada do ácido antranílico, é um potente diurético de ação rápida pertencente à classe dos *inibidores do simporte de Na⁺-K⁺-2Cl⁻*, também denominados de diuréticos de alça (classificação com referência ao local de ação) ou de alto limiar (classificação com referência à eficácia). Os diuréticos de alça exercem seus efeitos pela inibição da reabsorção de sódio, potássio e cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Como ocorre com os tiazídicos, os diuréticos de alça também apresentam estruturas químicas variadas, mas a maioria mantém o grupamento sulfonamida, por exemplo, a azosemida, a bumetanida, a furosemida, a pirtanida e a tripamida. O ácido etacrínico está entre os que não apresentam este grupamento, sendo um derivado do ácido fenoxiacético.

3. ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E ELIMINAÇÃO

De um modo geral, os diuréticos são substâncias absorvidas em grau variável, relativamente pouco biotransformadas, sendo excretadas predominantemente inalteradas na urina.

A acetazolamida é um **inibidor da anidrase carbônica** prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal (TGI) após administração oral, atingindo concentração plasmática máxima em 2 horas. O efeito diurético inicia-se em 1 a 1,5 horas e permanece durante 8 a 12 horas. Está presente em altas concentrações em tecidos que contêm a enzima anidrase carbônica, particularmente hemácias e córtex renal. É pouco biotransformada, sofrendo excreção renal completa dentro de 24 horas.

Entre os **diuréticos tiazídicos e semelhantes às tiazidas**, as ligações às proteínas plasmáticas e o tempo de meia-vida variam consideravelmente. A clopamida apresenta atividade máxima 3 a 6 horas após administração oral, sofre biotransformação hepática, onde é hidroxilada. Produtos conjugados com o ácido glicurônico e o sulfato podem ser encontrados na urina junto com o composto inalterado, cuja excreção varia entre 30 a 40% da dose administrada.

Clortalidona apresenta meia-vida longa devido à capacidade de se acumular no interior dos eritrócitos. Em geral são pouco biotransformadas e excretadas principalmente na forma inalterada pelos rins.

Os **poupadores de potássio**, como amilorida, triantereno e espironolactona apresentam comportamentos farmacológicos variados. A amilorida sofre absorção incompleta pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade de cerca de 25% da dose administrada. O efeito diurético surge após 2 horas da administração oral, atinge o pico máximo entre 6 e 10 horas e pode persistir por 24 horas. Apresenta insignificante ligação às proteínas plasmáticas, sendo excretada pelos rins na forma inalterada e parcialmente biotransformada pela clivagem da ligação amida de sua estrutura. O triantereno é efetivamente absorvido pelo trato gastrointestinal, apresentando efeito 2 horas após sua administração, efeito este que persiste por até 9 horas. É biotransformado a *p*-hidroxitriantereno que, por sua vez, é conjugado com sulfato, formando um composto farmacologicamente ativo. A absorção da espironolactona ocorre com razoável rapidez através do TGI, sendo a biodisponibilidade em torno de 70% da dose administrada, na dependência da formulação e conteúdo estomacal. Apresenta alto grau de ligação a proteínas plasmáticas e efeito diurético máximo após 2 ou 3 dias de tratamento. É biotransformada rapidamente no fígado, dando vários metabólitos, com considerável circulação entero-hepática. Os produtos de biotransformação são excretados pela urina e fezes. A canrenona, que é um produto de biotransformação ativo, em razão da alta afinidade às proteínas, apresenta meia-vida plasmática de 10 a 35 horas.

Na categoria de **diuréticos de alça**, a furosemida, ácido etacrínico e bumetanida são eficientemente secretados pelo sistema de transporte de ácidos orgânicos no túbulo proximal, atingindo o sítio de ação na membrana do lúmen do ramo ascendente espesso. No trato gastrointestinal, a absorção da furosemida é rápida, porém incompleta, apresentando biodisponibilidade de aproximadamente 60 a 70%. Encontram-se 99% ligados às proteínas plasmáticas, e os efeitos tornam-se evidentes 0,5 a 1 hora após a administração oral, perdurando por 3 a 6 horas. É excretada principalmente na urina, predominantemente na forma inalterada e parcialmente conjugada com o ácido glicurônico.

4. DIURÉTICOS COMO AGENTES DE DOPAGEM

Não há indicações de que os diuréticos possam contribuir diretamente para melhorar o trabalho do atleta. Ao contrário, são freqüentemente denominados de substâncias ergolíticas, isto é, capazes de prejudi-

car o desempenho. Em testes realizados para avaliar o desempenho de atletas, foi observado que podem prejudicar o trabalho muscular. As principais causas seriam a redução do volume plasmático, a depleção de potássio e a contração ventricular prematura. A acetazolamida poderia ser uma exceção em virtude de efeitos benéficos sobre o músculo, decorrentes da interferência na eliminação de íons bicarbonato.

A administração desta classe de fármacos durante ou em período próximo a competições esportivas é proibida, pois atuam indiretamente em benefício dos resultados. Em modalidades de esporte onde atletas competem por categoria de peso, como halterofilismo, judô, karatê, boxe, luta livre, ginástica olímpica, dança, fisiculturismo, corridas a distância e hipismo, os diuréticos são usados para diminuir o peso corpóreo, artificialmente e transitoriamente, permitindo ao infrator colocar-se em uma situação que lhe proporcione uma participação vantajosa.

Os diuréticos são usados também para diluir a urina que será coletada para exame antidopagem, isso ocorrendo em qualquer modalidade esportiva. Esse procedimento tem o objetivo de fornecer resultados negativos quando houve administração de substâncias proibidas, na sua maioria excretadas através da urina. A urina diluída leva a uma menor concentração de solutos e dificulta a detecção laboratorial. Além disso, alguns diuréticos podem interferir na excreção de íons hidrogênio, diminuindo a acidez urinária. A urina alcalina faz com que muitos agentes de dopagem de natureza básica, como anfetaminicos e narcoanalgésicos, encontrem-se na forma molecular na luz do túbulo renal e tenham a reabsorção tubular favorecida. Além de interferir nos resultados dos exames laboratoriais, a permanência do xenobiótico por mais tempo no organismo prolonga o efeito farmacológico. Nesse sentido, os diuréticos inibidores da anidrase carbônica e os poupadores de potássio são teoricamente os mais importantes.

São ainda utilizados fora de padrões médicos para impedir a retenção de água no organismo, que é um dos efeitos adversos mais frequentemente observados pelo uso de esteróides anabólicos.

Estes fatos levaram as autoridades do Comitê Olímpico Internacional a incluí-los entre os agentes de dopagem e considerá-los agentes mascarantes, proibir o uso nas competições oficiais e recomendar o controle fora do período da competição. É igualmente proibido o uso de manitol pela via intravenosa.

Desde 1986, quando se iniciou o controle da dopagem para os diuréticos, eles estão sempre presentes nas estatísticas de amostras positivas nas competições olímpicas, o que faz supor que haja grande abuso em outras competições quando o aparato para

coibir a dopagem é menor, ou em situações onde não se realiza este tipo de análise.

A furosemida tem sido encontrada na maioria das amostras positivas para diuréticos. Nas Olimpíadas de Sydney, Austrália, foram encontradas três amostras positivas para furosemida entre levantadores de peso e uma na modalidade de luta livre. Mais recentemente, nas Olimpíadas de Atenas (Grécia), foi encontrado um resultado positivo para furosemida entre as amostras dos levantadores de peso. No Brasil, um levantamento dos resultados de análises de controle da dopagem no ano de 2003 mostrou que foram detectadas a furosemida e a clortalidona em amostras provenientes de competições de futebol, entretanto, esses casos foram justificados por terem sido resultantes de tratamentos de hipertensão.

5. EFEITOS TÓXICOS

Considerando que os rins desempenham função fundamental para a manutenção da homeostase, torna-se evidente a importância de diuréticos como agentes tóxicos. Os efeitos nocivos mais frequentes são a mobilização extremamente rápida do edema e conseqüente hipovolemia, a depleção de fluidos extracelulares por excreção renal de cloreto de sódio. Pode ocorrer alcalose, depleção de magnésio, aumento do teor plasmático de cálcio e aumento ou diminuição de potássio, dependendo do diurético usado. A hipoidratação e os distúrbios elétricos podem afetar o funcionamento muscular e cardíaco do atleta. Em indivíduos cirróticos ou cardíacos é muito comum a hiponatremia dilucional crônica. Distúrbios gastrintestinais, reações alérgicas e manifestações próprias de cada grupo de diuréticos, também são passíveis de ocorrência em indivíduos normais.

5.1. Inibidores da anidrase carbônica

A acetazolamida exerce efeito tóxico direto e indireto sobre o SNC e pode influir na qualidade do liquor formado. No trato urinário causa lesões renais e formação de cálculos em função da redução significativa na excreção de citrato pela urina, provocando cólica uretral. Além disso, a acetazolamida torna-se menos solúvel no meio ácido da luz tubular à medida que a urina está sendo formada, apresentando-se principalmente na forma de cristais. Em doses elevadas pode causar um quadro de insuficiência renal aguda. A perda dos eletrólitos pode levar a acidose metabólica. Pessoas com deficiência em K^+ e Na^+ devem evitar o uso de inibidores da anidrase carbônica e indivíduos com danos hepáticos são muito suscetíveis em apresentar encefalopatias, pela deficiência de excreção de amônia, que é trazida do

filtrado para a circulação sistêmica. Cabe lembrar que danos hepáticos são comuns entre usuários de anabolizantes.

Essa classe de diuréticos apresenta semelhança estrutural com as sulfonamidas, podendo assim causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis a elas, inclusive depressão da medula óssea, reações cutâneas, lesões renais e outras reações alérgicas. Em doses elevadas podem causar parestesia e sonolência.

5.2 Inibidores do simporte de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (tiazídicos e semelhantes aos tiazídicos)

Sob algumas condições de exposição e por mecanismos ainda não bem explicados, os diuréticos tiazídicos podem causar hipercalcemia e hipofosfatemia semelhantes a um quadro de hiperparatireoidismo. O efeito adverso mais importante, todavia, é o desequilíbrio hídrico-eletrolítico com depleção de líquido extracelular que leva a hipotensão, hipopotassemia, hipocloremia, hiponatremia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Quadros severos levam a alcalose metabólica, depleção aguda e crônica de líquido intravascular e hiponatremia fatal.

Os tiazídicos interferem na síntese de insulina e esta interferência pode produzir hiperglicemia e agravar condições de diabetes mellitus pré-existent. Foi também verificado aumento na concentração plasmática da fração LDL do colesterol e de triglicérides. Vertigem, cefaléia e parestesia são manifestações de efeitos sobre o sistema nervoso central.

Distúrbios gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, cistite e pancreatite são outros efeitos nocivos que eventualmente podem ser observados como reações adversas ao uso de diuréticos tiazídicos. Impotência sexual, redução da libido, discrasias sangüíneas como agranulocitose e trombocitopenia, fotossensibilidade e alergias também foram relatadas.

Apresentam interação com outros fármacos. Assim, a anfotericina B e corticosteróides aumentam o risco de hipopotassemia induzida por esse grupo de diuréticos. Um outro exemplo seria a interação envolvendo diuréticos tiazídicos com a quinidina, onde a depleção de potássio pode aumentar o risco de taquicardia ventricular e eventualmente levar a uma fibrilação ventricular fatal.

5.3. Inibidores dos canais de Na^+ do epitélio renal (poupadores de potássio)

Os diuréticos poupadores de potássio promovem acúmulo de íons no organismo. A espironolactona e

o triantereno produzem hiperpotassemia. Como são inibidores de canais de sódio de células epiteliais, este é o efeito adverso mais proeminente. Por isso, o triantereno e a amilorida não são indicados para pacientes com taxas altas de potássio e com problemas cardíacos. Clinicamente, nesses casos, a hiperpotassemia é menos perigosa do que a hipopotassemia, provocada pelos diuréticos tiazídicos. Porém, é contra-indicada para pacientes com essa manifestação ou com risco de desenvolvê-la, e para os portadores de insuficiência renal moderada a grave. Indivíduos com deficiência de ácido fólico são particularmente susceptíveis aos efeitos adversos de triantereno. A explicação para o fato talvez seja a sua similaridade química com o ácido fólico, sugerindo um efeito antagonista. Assim, usuários frequentes de etanol ou com danos hepáticos em que há deficiência de ácido fólico não devem usar o diurético. O triantereno pode reduzir a tolerância à glicose, induzir a fotossensibilidade e tem sido associada à nefrite e cálculo renal.

5.4. Antagonistas dos receptores mineralocorticóides (antagonista da aldosterona)

A espironolactona, dada a sua estrutura esteroídica, é um poupador de potássio do tipo antagonista mineralocorticóide. O principal efeito tóxico da espironolactona também é a hiperpotassemia. Os mineralocorticóides causam a retenção de sal e água e aumentam a excreção de K^+ e H^+ pela ligação a receptores mineralocorticóides específicos. Os antagonistas, assim como os demais poupadores de potássio, fazem o inverso e podem causar hiperpotassemia com ameaça à vida. Dada a sua estrutura esteroídica, a espironolactona pode causar ginecomastia, diminuição da libido e impotência, engrossamento de voz, hirsutismo e irregularidades no ciclo menstrual. Em doses altas podem interferir na biossíntese de hormônios esteroídicos por inibição de hidroxilases específicas. Causa efeitos nocivos no SNC que incluem sonolência, letargia, ataxia, confusão e cefaléia. Também pode causar irritações cutâneas e raramente discrasias sangüíneas. Já foram relatados casos de câncer de mama em pacientes que faziam uso crônico de espironolactona, embora seus mecanismos de ação não estejam elucidados. Dados experimentais indicam que altas doses desse diurético provocam tumores malignos em ratos, mas ainda é questionável se doses terapêuticas podem ou não provocar tumores em seres humanos. A espironolactona pode promover alterações gastrointestinais, úlceras pépticas e acidose metabólica em pacientes com danos hepáticos graves.

5.5. Inibidores do simporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (diuréticos de alça ou de alto limiar)

Como ocorre com a maioria dos diuréticos, os efeitos tóxicos mais importantes dos diuréticos de alça estão relacionados ao desequilíbrio hidro-eletrolítico, principalmente manifestado por hiponatremia e depleção de fluidos extracelulares. Portanto, observam-se quadros de hipotensão, redução do fluxo sanguíneo renal e colapso circulatório. O aumento da excreção de Na^+ no túbulo distal, pela ativação do sistema renina-angiotensina, aumenta a excreção urinária de K^+ e H^+ ocasionando alcalose hipoclorêmica. Os diuréticos de alça aumentam a excreção de Mg^{++} e a hipomagnesemia resultante pode causar arritmia cardíaca. O íon Ca^{++} também é excretado significativamente, podendo levar à hipocalcemia e, eventualmente a uma tetania. Também podem ser observadas hiperuricemia e hiperglicemia, sendo que alguns estudos têm indicado que este último distúrbio se associa à diminuição da atividade insulínica no sangue, gerado pela inibição da conversão de pró-insulina à insulina. Aumentam os níveis plasmáticos da fração LDL e diminuem os de HDL-colesterol. Tromboembolia e encefalopatia hepática são observadas em pacientes com dano hepático pré-existente.

Os diuréticos dessa classe podem causar ototoxicidade, mais freqüentemente observada após administração intravenosa, levando a vertigem e surdez, sinais e sintomas geralmente reversíveis. O ácido etacrínico é mais ototóxico que os demais diuréticos de alça. Pela ototoxicidade que apresentam é necessário observar possíveis interações adversas com outros fármacos, principalmente com aqueles que retardam a excreção renal, produzindo aumento no tempo de meia-vida e acúmulo do diurético no organismo, e com os antibióticos aminoglicosídicos.

A furosemida, diurético sulfonamida de potência elevada, é hepatotóxica em decorrência de seu processo de biotransformação que dá origem a metabólito intermediário reativo, capaz de causar necrose hepática. Isto reforça a necessidade de cuidados especiais quando do uso deste fármaco frente a situação de insuficiência renal.

Os diuréticos de alça que contêm grupo sulfonamida na estrutura química, como é o caso de furosemida e bumetanida podem causar irritações cutâneas, fotossensibilidade, parestesia, depressão da medula óssea e distúrbios gastrintestinais.

6. CONTROLE DA DOPAGEM NOS ESPORTES

Para a realização do controle da dopagem são coletadas amostras de urina logo após a competição.

A presença de urina diluída e com pH acima de sete pode ser um indicativo do uso de diurético. As amostras são adicionadas de tampão sólido e submetidas a procedimentos de extração com solventes orgânicos, centrifugação e evaporação do extrato sob corrente de nitrogênio. Os resíduos obtidos são analisados pelos procedimentos oficiais do Comitê Olímpico Internacional que indicam triagem dos diuréticos pela cromatografia líquida com detector ultravioleta com arranjos de diodo e, para confirmação, a cromatografia a gás ou líquida acoplada à espectrometria de massa.

No caso de diuréticos, a metodologia para triagem deve ser a mais abrangente possível para envolver substâncias ácidas e básicas e eventuais produtos de biotransformação, tendo como desafio a diversidade de estruturas químicas. Visando assegurar que todos os laboratórios de controle da dopagem relatem uniformemente a presença das substâncias proibidas, a *World Anti-Doping Agency*, criada em 1999, estabeleceu em 2004 limites mínimos de performance requeridos (MRPL – *Minimum Required Performance Limits*) para várias classes de substâncias proibidas. Para diuréticos, o MRPL foi estabelecido em 250 ng/mL, que significa a concentração que as técnicas utilizadas pelo laboratório em questão para a análise dessas substâncias precisam ser capazes de detectar em amostras de urina.

Considerando os resultados analíticos de laboratórios credenciados pela WADA para a realização do controle da dopagem em eventos oficiais, os diuréticos representaram quase 5% dos encontros analíticos adversos no ano de 2005. Foram 213 casos, sendo a furosemida responsável por 42,7% dos diuréticos, hidroclorotiazida 31,5%, canrenona 6,6%, amilorida 4,7%, triantereno 4,2%, acetazolamida 2,8%, bendroflumetiazida 2,4%, indapamida 1,9%. Os diuréticos clorotiazida, espironolactona, piretanida, clortalidona, bumetanida participaram com menos de 4%.

Os dados de 2006 da WADA mostram um aumento no número de ocorrências com diuréticos em relação a 2005. No último ano, os diuréticos passaram a representar 5,3% do total de encontros analíticos adversos. Em um total de 229 casos, 39,3% eram furosemida, 38,4% hidroclorotiazida, 4,4% amilorida, 3,5% canrenona, 3,5% clortalidona, 3,1% triantereno, 2,2% indapamida, 2,2% bumetanida. Entre os 3,4% restantes estão a bendroflumetiazida, acetazolamida, clortiazida, altiazida, diclorfenamida e epitizida.

Alguns resultados correspondem a múltiplos encontros na mesma amostra de urina do atleta. Parte da presença de furosemida e clortalidona, deve-se ao fato das mesmas terem sido encontradas em exames coletados fora da competição, usadas com finalidade médica para tratamento de hipertensão, o que é acei-

tável em esportes que não envolvem classificação por categoria de peso.

7. BIBLIOGRAFIA

- Anti-Doping Rules Procedures and Violations at the Athens 2004 Olympic Games. Disponível em: http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_921.pdf. Acesso em: 05 mai. 2007.
- BRASIL. Ministério do Esporte. Resolução no. 17, de 29 de dezembro de 2006. Aprova "ad referendum" do Conselho Nacional do Esporte - CNE a lista anexa de substâncias e métodos proibidos na prática desportiva, que passa a vigorar a partir de 1º de janeiro de 2007. *Diário Oficial da União*, Brasília, Seção 1, de 04 de janeiro de 2007. Disponível em: <http://www.in.gov.br/materias/xml/do/secao1/2509636.xml>. Acesso em: 09 jul. 2007.
- CALDWELL, J.E. Diuretic therapy and exercise performance. *Sports Med.*, Auckland, v.4, n.4, 1987.
- COOPER, S.F.; MASSÉ, R.; DUGAL, R. Comprehensive screening procedure for diuretics in urine by high-performance liquid chromatography. *J.Chromatogr.*, Amsterdam, v.489, n.1, p.65-88, 1989.
- DEROSE, E.H.; AQUINO NETO, F. R.; MOREAU, L.R.M.; CASTRO, R.R.T. Anti-doping control in Brazil: results from the year of 2003 and prevention activities. *Rev Bras Med Esporte*. v.10, n.4, 2004.
- DEVENTER, K.R.G. Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, an evolution in doping analysis. Ghent, 2006. 204 p. (Thesis in Medical Sciences - Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University). Disponível em: https://archive.ugent.be/retrieve/3336/Doctoraat_Koen_Deventer.pdf. Acesso em: 03 jun. 2007.
- JACKSON, E.K. Diuréticos. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E., eds. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p.569-592.
- MORRA, V.; DAVIT, P.; CAPRA, P.; VINCENTI, M.; DI STILO, A.; BOTRÈ, F. Fast gas chromatographic/mass spectrometric determination of diuretics and masking agents in human urine: Development and validation of a productive screening protocol for antidoping analysis. *Journal of Chromatography A*, v.1135, p.219-229, 2006.
- WADA Technical Document - TD2004MRPL, Minimum Required Performance Limits for Detection of Prohibited Substances, 2004. Disponível em: http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/perf_limits_2.pdf. Acesso em: 05 mai. 2007.
- WORLD ANTI-DOPING AGENCY, 2005 Adverse Analytical Findings Reported by Accredited Laboratories, Overview of Results. Disponível em: http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/LABSTATS_2005.pdf. Acesso em: 04 jul. 2007.
- WORLD ANTI-DOPING AGENCY, 2006 Adverse Analytical Findings Reported by Accredited Laboratories, Overview of Results. Disponível em: http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/LABSTATS_2006.pdf. Acesso em: 06 jul. 2007.
- WORLD ANTI-DOPING AGENCY, The World Anti-Doping Code, The 2007 Prohibited List - International Standard, 16 September 2006. Disponível em: http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2007_List_En.pdf. Acesso em: 05 mai. 2007.
- YUCHIY, A. Influência da administração oral de diuréticos na análise quantitativa de cafeína urinária visando o controle da dopagem no esporte. São Paulo, 1995.100p. Dissertação de Mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas-Universidade de São Paulo.

Dopagem nos Esportes por Cafeína

Rosemary Custódio Pedroso

SUMÁRIO

- | | |
|--|--|
| 1. Introdução | 6.1. Intoxicações agudas |
| 2. Fontes de exposição | 6.2. Intoxicações crônicas |
| 2.1. Alimentos | 6.2.1. Alterações comportamentais |
| 2.2. Bebidas energéticas | 6.2.2. Ansiedade e insônia |
| 2.3. Medicamentos | 6.2.3. Efeitos cardiovasculares |
| 2.4. Suplementos energéticos | 6.2.4. Osteoporose |
| 3. Estimativas de consumo | 6.2.5. Desidratação |
| 4. Absorção, distribuição e eliminação | 6.2.6. Outros efeitos |
| 5. Cafeína como agente de dopagem | 7. Tolerância |
| 5.1. Efeito estimulante no SNC | 8. Dependência e síndrome de abstinência |
| 5.2. Efeito ergogênico no músculo | 9. Controle da dopagem nos esportes |
| 6. Efeitos tóxicos | 10. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

A utilização de substâncias químicas com o propósito de dopagem traz consequências nocivas à saúde do atleta. A qualidade e a intensidade dos efeitos dependem do agente envolvido, das características da exposição e, sobretudo, da suscetibilidade do usuário. Os atletas estão normalmente submetidos a exercícios físicos e tensão emocional intensos, que podem causar-lhes alterações fisiológicas e metabólicas importantes, exacerbando efeitos indesejáveis de fármacos e drogas.

Neste capítulo serão abordados alguns aspectos do uso abusivo de cafeína para fins de dopagem e as principais consequências nocivas para a saúde, especialmente a do atleta.

2. FONTES DE EXPOSIÇÃO

A cafeína [1,3,7-trimetilpurina-2,6(3H,1H)-diona] é uma substância xantínica, de caráter básico, estruturalmente relacionada às purinas e ao ácido úrico. Ocorre amplamente na natureza, sendo constituinte natural do café e de muitos outros alimentos consumidos pelo homem. Pode ser isolada de vegetais e também obtida pela síntese química em laboratório, dessa forma obtêm-se cafeína pura, que é um pó branco, amorfo, utilizado em indústrias alimentícias e farmacêuticas e para outras finalidades.

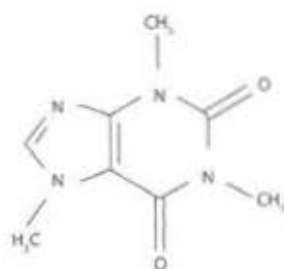


Figura 1. Fórmula molecular da cafeína

2.1. Alimentos

A cafeína é encontrada naturalmente em alimentos tais como café, chá, mate, cacau e guaraná. O café é um dos mais valiosos produtos agrícolas de exportação, sendo o Brasil o maior produtor. Há dois tipos de café comercialmente importantes: a variedade Robusta Lind. da espécie *Coffea canephora*, denominada conilon, e *Coffea arabica* L. que apresenta múltiplas variedades. Nos grãos de Arábica encontra-se menor conteúdo de cafeína, em média menos de 1%. Os teores são mais elevados na Robusta,

atingindo até 3%, com valores médios entre 1,8 e 2,5%. Todavia, em um único arbusto de qualquer espécie pode-se encontrar quantidade muito variada de cafeína entre suas sementes. A cafeína é um alcalóide quimicamente estável durante a torrefação, mas esse processo reduz o seu conteúdo nos grãos. O teor aumenta em termos relativos, atingindo em média 1,8 e 3%, nos grãos torrados da Arábica e Robusta, respectivamente. A legislação brasileira determina o mínimo de 0,7% de cafeína para o café torrado e 2% para o café solúvel (p/p). Quanto aos descafeinados são estabelecidos teores máximos de 0,1 e 0,3% para o café torrado e o solúvel, respectivamente.

O chá é a segunda fonte mais comum de cafeína. É obtido das folhas de *Camelia sinensis* Kuntze (*Thea sinensis*) e apresenta teores altos de cafeína nas folhas verdes (em média 3%) e entre 4 a 5% nas folhas secas. Chá preto e o tipo "oolong" contêm um pouco mais de cafeína que os demais tipos de chás, mas a intensidade da cor não indica a quantidade de cafeína, havendo chás verdes com altos teores. A erva-mate, cujo nome científico é *Ilex paraguariensis* St. Hil, muito popular na América do Sul, especialmente no sul do Brasil, dá origem ao chá mate. Embora não seja um autêntico chá, esta bebida é preparada pela infusão das folhas, podendo ser servida quente ou gelada. Em muitos países sul-americanos e nos Estados do sul do Brasil é utilizada para o preparo do chimarrão que tem padrão peculiar de consumo. Apresenta em média 1,2% de cafeína nas folhas, havendo muitos produtos industrializados com erva-mate.

Outra fonte natural de cafeína é o *Theobroma cacao* L., da qual o Brasil participa como um dos principais produtores. Suas sementes são usadas como matéria-prima para o preparo do chocolate. O cacau apresenta quantidade variável de cafeína principalmente em função de sua origem; a quantidade no cacau africano pode ser até dez vezes menor que a do sul-americano, em média 0,3 e 1,7%, respectivamente. Na pasta ou no pó de cacau os teores de cafeína são da ordem de 1 a 4%. De um modo geral, os produtos do cacau apresentam menos cafeína que os demais produtos cafeinados. No chocolate, a quantidade de cacau varia entre 40 a 70%, com o mínimo de 25% pela legislação brasileira, observando-se um teor de aproximadamente 65 mg de cafeína em uma barra de 100 g de chocolate amargo de boa qualidade.

Dois arbustos da mesma família do cacau, denominados cientificamente *Cola acuminata* Schott & End e *Cola nitida*, encontrados principalmente na África, são os principais representantes do gênero Cola, de cujas nozes se prepara um xarope amargo

com gosto peculiar e alto índice de cafeína, que originalmente foi empregado como matéria-prima para fabricação de refrigerantes como a Coca-Cola® e Pepsi-Cola®. Nesses refrigerantes, hoje largamente industrializados, já não se usa mais o produto natural da noz-de-cola e sim, um xarope sintético onde cafeína é adicionada. No Brasil, os refrigerantes do tipo cola devem conter teores máximos de 60 mg de cafeína em 300 mL. Nos EUA, onde 70% dos refrigerantes contêm cafeína como aditivo intencional, os teores em geral variam entre 38 e 55 mg em 355 mL, sendo possível encontrar cafeína em refrigerantes de sabor laranja ou lima-limão em quantidade similar a de refrigerante do tipo cola.

No Brasil, além do consumo habitual de refrigerantes de cola há diversos refrigerantes à base de guaraná. Guaraná é o nome popular de um outro arbusto, cientificamente conhecido como *Paullinia cupana* Hunth ex H.B.K., que se encontra comumente na região amazônica. No norte do Brasil, o guaraná é uma fonte de cafeína muito importante. A popularidade do guaraná estende-se a todo o país, atravessando fronteiras. As sementes são usadas para o preparo de extrato, guaraná em pó ou em barras, e quando secas as sementes contêm entre 4,0 a 4,5% de cafeína nas amêndoas e, aproximadamente, 2,3% nos tegumentos. A legislação brasileira exige a quantidade mínima de 60 mg/L de cafeína nos refrigerantes de guaraná.

Devido suas propriedades estimulantes e organolépticas, que conferem um aroma e um sabor amargo peculiar aos alimentos, a cafeína é um aditivo intencional. Balas, bolos, sorvetes, gomas e outras guloseimas com sabor de café e chocolate são muito procuradas e, tem aumentado a oferta de balas e similares com sabor de café contendo em média 100 mg de cafeína por unidade.

2.2. Bebidas energéticas

Bebidas energéticas industrializadas, conhecidas como *energy drinks* são apresentadas em embalagens de alumínio contendo geralmente 80 mg de cafeína em 250 mL do produto, havendo diversas com teores muito mais elevados. Dentre as marcas disponíveis no comércio, de produção nacional ou importada, podem ser citadas: Red-Eye®, Atomic Rush®, Red Bull®, 220V®, entre outras. Nesses produtos, a cafeína pode ser originária de ingredientes naturais como o guaraná, mas geralmente é adicionada na forma pura. No Brasil, o limite máximo permitido para bebidas estimulantes é 350 mg de cafeína por litro; para valores maiores é necessário um laudo técnico que comprove a sua segurança.

2.3. Medicamentos

Na indústria farmacêutica e em farmácias de manipulação a cafeína é empregada isolada ou associada a outros fármacos, estando presente em medicamentos com diversas indicações terapêuticas. É utilizada com ou sem prescrição médica na forma pura ou em extratos vegetais de guaraná, sendo indicada em casos de apnéia, especialmente para recém-nascidos e pacientes com quadro agudo de asma brônquica, bem como, quando associada a princípios ativos específicos, para alívio de cefaléia, enxaqueca, estado gripal, congestão nasal, dores musculares, entre outros. É empregada, ainda, como coadjuvante no tratamento da obesidade, como diurético e anti-álérgico, ou contra o enjôo e má digestão. As doses terapêuticas variam entre 15 e 200 mg para uso oral, sendo esta a principal via de administração.

No Brasil são muitos os medicamentos contendo cafeína em sua fórmula, apresentados em dicionários de especialidades farmacêuticas, tais como: Algi-Tanderil®, Benegripe®, Coristina®, Dorflex®, Fluviral®, Melhoral®, Neosaldina®, Superhist®, Engov® etc.

2.4. Suplementos energéticos

No comércio, há vários produtos contendo cafeína, denominados suplementos energéticos ou vitamínicos, apresentados na forma de cápsulas, pó ou comprimidos, indicados para aumentar o desempenho e/ou para remover o excesso de gorduras do corpo. Nesses produtos denominados suplementos energéticos ou vitamínicos, ou ainda termogênicos, a cafeína usualmente está associada a outros constituintes. Uma dose fornece entre 50 a 200 mg mas, dependendo da formulação, até 300 ou 400 mg de cafeína. Formulações com efedrina, cafeína e ácido acetilsalicílico (conhecida como ECA) ou que associam hormônios da tireóide, efedrina e cafeína entre muitas outras substâncias, ganharam popularidade em academias de fisiculturismo. Geralmente esses produtos são comercializados ilegalmente, sem licença de autoridades sanitárias. Pela legislação brasileira, somente é permitida a venda de suplementos vitamínicos e minerais com o objetivo de nutrir, como complemento da dieta alimentar.

3. ESTIMATIVAS DE CONSUMO

Frente a muitas fontes de exposição, o consumo *per capita* de cafeína é certamente alto. Avalia-se que a média mundial de ingestão diária de cafeína seja de 200 mg por indivíduo. Nos EUA a ingestão

diária média foi avaliada em 280 mg por pessoa, sendo muito alta também em crianças, muito maior que os valores preconizados como seguros para a faixa etária. Entre os adultos, 20 a 30% da população chegam a consumir aproximadamente 500 mg e outros 10% ingerem até 1,0 g ao dia. A abstenção total de cafeína é extremamente rara.

No ocidente, o café representa a principal fonte de ingestão de cafeína, isto é, aproximadamente 75% da cafeína ingerida provém do consumo dessa bebida. Uma pesquisa recente realizada pelo Instituto de Informação e Tecnologia Aplicadas – Interscience, divulgada na Internet, apontou que 92% dos brasileiros consomem café todos os dias, havendo estimativas de que 80 a 90% de adultos e crianças americanas também consomem habitualmente café e outros produtos com cafeína. O consumo brasileiro de café tem aumentado significativamente nos últimos anos, mostrando uma taxa de crescimento de 6,5% entre 2006 e 2007, alcançando 16 ou 17 milhões de sacas ao ano, o que representa mais que 50% da safra anual do país. Além de ser o maior produtor é o segundo maior consumidor, perdendo apenas para os EUA que consomem 20 milhões de sacas. Quem consome, em média, menos de uma xícara de café ao dia é considerado “não-consumidor” desta bebida e consumidores regulares quando ingerem 3 a 5 xícaras ao dia. Tendo-se em conta que uma xícara de 150 mL de café possa conter entre 75 e 155 mg de cafeína dependendo do produto comercializado, da seleção dos grãos, sua origem geográfica e diferentes procedimentos para o preparo da bebida, a ingestão de alta dose de cafeína é facilmente justificada.

O chá preto e o mate são responsáveis por 15% da quantidade de cafeína ingerida através da alimentação ocidental. Incluindo-se o oriente, pode-se dizer que quase metade dos habitantes do planeta consome regularmente o chá. No chá preto obtido pela imersão de um envelope em uma xícara de água fervente, são observados teores médios de 30 a 50 mg de cafeína. O chá gelado comercializado em lata contém usualmente 70 mg em 355 mL.

De um modo geral, em todos os países do mundo, os refrigerantes são os principais responsáveis pela exposição à cafeína em crianças, sendo que o consumo tem aumentado drasticamente nas últimas décadas. A exposição de crianças à cafeína foi avaliada em um estudo entre norte-americanos, demonstrando que menores de 1 ano de idade têm exposição diária média equivalente a 0,7 mg/kg. O dobro foi visto entre crianças na faixa de 1 a 5 anos, havendo crianças que ingerem até 4,7 mg de cafeína por kg de peso ao dia.

O hábito relativamente recente de se consumir bebidas energéticas é explicado pela busca de efeitos estimulantes e ergogênicos da cafeína ou para atenuar efeitos depressores de bebidas alcoólicas. A classificação das mesmas como alimentos é muito questionável. Ao tradicional uso de café e guaraná em pó com essa finalidade, soma-se o consumo dessas bebidas. Proporcionam um intenso estado de alerta e vigília pela facilidade de se consumir múltiplas doses. Há alguns anos, muitos países estão mostrando-se preocupados com o aumento do consumo de cafeína através de bebidas energéticas e por isso, a comunidade européia tornou obrigatório especificar a quantidade de cafeína adicionada e a seguinte frase de alerta: *bebida com alto conteúdo de cafeína*, bem visível nas embalagens.

A cafeína está ganhando status de “droga de rua”, sendo usada por aspiração nasal e via injetável pelos efeitos estimulantes imediatos que este tipo de uso desencadeia. A procura deste fármaco como “droga de rua” deve-se ao fácil acesso, uma vez que não sofre muitas restrições para ser comercializada, o que a torna alternativa econômica e farmacologicamente viável para consumidores de outros estimulantes, como anfetamínicos e cocaína, que procuram efeitos denominados *pick-me-up* e *stay-awake*. Alguns utilizam cafeína por aspiração nasal do pó finamente dividido, obtido pela maceração de comprimidos ou de conteúdo de cápsulas, em busca de efeitos mais rápidos e mais intensos.

O mesmo padrão de uso recreativo que tem atingido a população jovem pode levar os atletas à dopagem.

4. ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E ELIMINAÇÃO

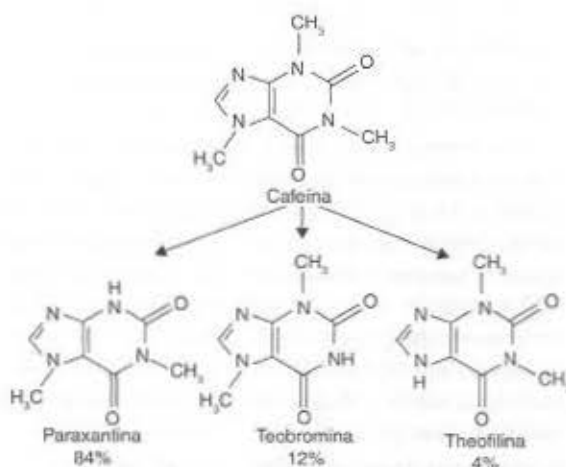
A cafeína é um eletrólito fraco que se encontra na forma molecular não-dissociada no pH fisiológico. Tem coeficiente de partição óleo-água igual a 0,85, sendo facilmente absorvida pelo trato gastrointestinal. A concentração sanguínea máxima geralmente é alcançada entre 60 e 90 minutos, mas há variações desde 15 até 120 minutos para se atingir essa concentração.

No plasma, apenas uma quantidade reduzida apresenta-se ligada a proteínas. Seu volume de distribuição é igual a 0,4 a 0,6 L/kg, distribuindo-se por todos os compartimentos do organismo e atravessando prontamente a barreira hematoencefálica. Apresenta meia-vida plasmática igual a 3,5 horas quando administrada em doses terapêuticas, podendo variar entre 3 e 7 horas ou mesmo até 10 horas. A velocidade de eliminação plasmática segue a cinética de primeira ordem no intervalo de dose presente nos alimentos (dose-independente). Cinética dose-dependente é verificada em doses

maiores, como ocorre nas intoxicações. Muitos fatores, tais como idade, gravidez, interações medicamentosas, hábito de fumar, uso de contraceptivos orais, higidez, genética, influenciam sua eliminação. A meia-vida é reduzida em 50% entre fumantes, aumenta para 5 a 10 horas entre mulheres que usam hormônios e pode ser muito maior, de até 15 horas, no último trimestre da gravidez. Também, acumula-se em indivíduos com danos hepáticos, quando a meia-vida pode aumentar para 96 horas. Na exposição a doses excessivas, o tempo de meia-vida no plasma para o adulto é de 50 horas em média, podendo atingir 120 horas. A eliminação torna-se não linear em intoxicações, causando um prolongamento dos efeitos tóxicos em pacientes jovens. Lactentes, especialmente os menores de 2,5 meses e recém-nascidos, apresentam tempo de meia-vida plasmática muito alta, entre 30 e 80 horas ou mais de 100 horas entre prematuros.

Os avanços nos estudos da genética demonstram que muitas divergências em relação à meia-vida de cafeína, em estudos anteriores com adultos saudáveis, são hoje justificadas pela existência de diferentes genes que comandam a velocidade de sua biotransformação.

A cafeína sofre um extenso processo de oxidação no fígado; sendo também biotransformada em outros tecidos como cérebro, músculos e rins. Os primeiros passos da biotransformação são reações de desmetilação que levam à formação de teobromina (20%), paraxantina (72%), e teofilina (8%) pela perda do grupamento metila das posições 1, 3, e 7, respectivamente. Para outros autores, essas porcentagens são 12, 84 e 4% respectivamente para a teobromina, paraxantina e teofilina. A estrutura química desses três produtos de biotransformação hepática da cafeína e as respectivas proporções com que são formados estão representados no esquema obtido na enciclopédia livre *wikipedia*, através da Internet:



As dimetilxantinas formadas são desmetiladas novamente liberando monometilxantinas que são oxidadas aos correspondentes ácidos metilúricos. A biotransformação da cafeína promove a excreção urinária de partes aproximadamente iguais de xantinas metiladas e ácidos metilúricos. Dentre as monometilxantinas a mais importante é a 1-metilxantina e, entre os derivados do ácido úrico, o mais abundante é o 1,3-dimetilúrico. A teobromina, teofilina e paraxantina são excretadas inalteradas na urina em quantidades significativamente importantes.

Os processos de desmetilação oxidativa e de hidroxilação ocorrem pela participação do sistema oxigenase de função mista ou citocromo P-450 (CYP), da enzima xantina-oxidase e de outras enzimas envolvidas na abertura do anel imidazólico. As enzimas do citocromo P-450 1A2, a xantina-oxidase e a N-acetiltransferase estão envolvidas no processo mas, mais de 90% é dependente de P-450 1A2. Trata-se de enzima polimórfica do citocromo P-450 1A2 (ou CYP 1A2), onde indivíduos que são homozigotos para o alelo CYP 1A2*1A são metabolizadores rápidos, enquanto quem tem o CYP 1A2*1F são metabolizadores lentos. O gene em questão controla a produção da enzima supracitada.

A clivagem no anel imidazólico da estrutura da xantina libera derivados uracila-substituídos. O mais importante foi descoberto em 1980, tratando-se do 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracila (AFMU) que é excretado na urina. A formação desses produtos depende da enzima polimórfica N-acetiltransferase, responsável pela velocidade, rápida ou lenta, de acetilação do substrato. Teores entre 7 e 35% de derivados uracilas podem ser encontrados na urina.

A eliminação completa geralmente ocorre entre 24 e 48 horas após a ingestão da última dose. A quantidade de cafeína excretada inalterada através dos rins situa-se entre 0,5 a 1,5% da dose administrada, atingindo 4% em alguns indivíduos. Medidas como diurese forçada ou hemodiálise não são efetivas para tratamento de pacientes intoxicados.

A teofilina (1,3, dimetilxantina), usada na terapêutica para problemas respiratórios, pode sofrer reações de metilação com formação de cafeína. Em crianças e em alguns adultos que apresentam produção precária de enzimas oxidativas hepáticas, até 6% ou mais do nível plasmático da teofilina podem ser convertidos em cafeína.

5. CAFEÍNA COMO AGENTE DE DOPAGEM

O histórico do uso de *doping* nos esportes mostra dois períodos de maior consumo da cafeína: antes

da disponibilidade comercial de anfetamínicos na segunda metade do século passado e, nos últimos anos, pela oferta de vários produtos industrializados contendo cafeína. O atual interesse surgiu depois de um período de apologia ao uso de guaraná em pó, tido como restaurador da juventude e substância ergogênica, mas pouco aceito pela sua insolubilidade em água.

Genericamente pode-se dizer que a cafeína retarda o aparecimento de fadiga, aumenta a resistência, aumenta o desempenho, melhora o treino e conseqüentemente permite o aumento do tamanho e da força muscular. Há trabalhos demonstrando os efeitos positivos no desempenho em diversas modalidades esportivas, como ciclismo, tênis, natação, futebol etc. A expectativa de diminuir a gordura do corpo também contribui para o uso abusivo nos esportes.

Casos de intoxicações severas e morte durante eventos esportivos foram associados ao uso de cafeína na primeira metade do século passado e voltam a preocupar nos dias atuais.

5.1. Efeito estimulante no SNC

A cafeína atua sobre o córtex cerebral, onde provoca alterações no fluxo de pensamento, na percepção sensorial, na capacidade de concentração, atenção e motivação. Influi na resposta motora, diminuindo a sensação de fadiga e aumentando o estado de alerta e a criatividade. Na medula oblonga estimula numerosos núcleos celulares com conseqüentes alterações vasomotoras e cárdio-respiratórias.

Diversos testes psicológicos, psicomotores, de força e de resistência foram feitos para verificar se há uma efetiva influência da cafeína sobre o desempenho físico do atleta. Observou-se que ela diminui o tempo de reação a estímulos visuais e auditivos simples, o que determina uma maior velocidade na execução de movimentos rápidos. Todavia, a resposta motora a estímulos visuais e auditivos mais complexos, a coordenação motora fina e os movimentos rítmicos parecem ser prejudicados pela utilização de cafeína em doses significativas.

Os efeitos estimulantes podem ser notados a partir de 100 mg administrados por via oral. Com o dobro da dose pode haver aumento na capacidade de atenção e prolongamento do tempo de concentração para executar certos trabalhos, havendo também aumento da velocidade de percepção de alguns estímulos visuais e auditivos. Estes efeitos, entretanto, são observados mais facilmente em indivíduos sonolentos, fatigados ou indispostos. Com 300 mg de cafeína, os efeitos estimulantes tornam-se bem consistentes. A

administração de doses ainda mais altas nem sempre intensifica o estímulo, podendo atuar ao contrário, prejudicando o desempenho. Alguns estudos mostram que doses de 400 mg de cafeína causam tensão, ansiedade e disforia em usuários leves a moderados de café. A ingestão de cafeína através da alimentação pode levar, com certa facilidade, a efeitos estimulantes. A grande maioria dos consumidores de alimentos xantínicos reconhece que sente estimulação em conseqüência da ingestão de café e outros produtos com cafeína.

No cérebro, o principal mecanismo de ação da cafeína é como antagonista de receptores de adenosina, isto é, a cafeína exerce sua atividade estimulante bloqueando certos receptores de adenosina. Age também inibindo a sua recaptura. A adenosina diminui a atividade cerebral por um mecanismo neuronal que não se encontra inteiramente esclarecido. A molécula de cafeína é estruturalmente semelhante à da adenosina e liga-se aos receptores desta na superfície das células, como um inibidor competitivo. A redução na atividade de adenosina resulta no aumento de atividade da dopamina, o que pode explicar em parte os efeitos estimulantes da cafeína. A cafeína também pode aumentar os níveis de adrenalina e de serotonina no cérebro.

5.2. Efeito ergogênico no músculo

A cafeína é a substância ergogênica mais utilizada no mundo. Em provas de resistência, particularmente provas de longa duração, a cafeína exerce efeito ergogênico evidente. A cafeína retarda o aparecimento de fadiga em corridas de média e longa distância e aumenta a resistência por prolongar o tempo para se atingir a exaustão. Aumenta o desempenho em exercícios de grande intensidade, em atividades que exigem paradas e retomadas rápidas. Em exercícios prolongados que exigem trabalho muscular intenso parece não ser eficiente, sendo ergogênica em exercícios intensos de curta duração. Aumenta o desempenho em algumas provas de curta duração nas modalidades da natação, corrida e ciclismo, provavelmente por efeitos diretos no cérebro e na musculatura esquelética. Um dos primeiros estudos sobre os efeitos de cafeína no desempenho de atletas mostrou que o fármaco administrado uma hora antes do exercício físico aumenta o tempo de resistência ao esforço. O resultado foi atribuído ao aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres e a conseqüente energia gerada pela oxidação destes, que resulta em menor utilização de glicogênio e retardo do início da fadiga. Estudos posteriores, nas mesmas condições experimentais, vieram a confirmar que

os ácidos graxos são usados pelos músculos como primeira fonte de energia sob o efeito da cafeína, pois os atletas que utilizam cafeína apresentam um decréscimo no quociente respiratório (R) e aumento nos níveis plasmáticos de glicerol.

Há pesquisas que comparam a intensidade dos benefícios ergogênicos da cafeína entre usuários de café e usuários de cápsulas de cafeína e entre usuários de café e deste produto adicionado com mais cafeína, na tentativa de se estabelecer uma relação direta da cafeína com os efeitos observados. Todavia, há muitas dificuldades para se quantificar a intensidade desses efeitos. Sabe-se que o exercício físico é um importante estimulante simpático e, conseqüentemente, pode mobilizar ácidos graxos. Além disso, o treinamento otimiza processos de oxidação metabólica. Pesquisas com atletas bem treinados mostram que a cafeína diminui o tempo para finalizar a competição e aumenta a potência média desenvolvida. Exerce menos influência sobre atletas menos treinados. O tipo de exercício, se aeróbico ou anaeróbico, também influencia a relação. A cafeína é pouco efetiva em exercícios predominantemente anaeróbicos. Em exercícios aeróbicos, voluntários não-treinados utilizando cafeína poupam glicogênio, mas quando ficam abstinentes não apresentam o mesmo resultado.

O efeito ergogênico da cafeína pode ser em parte uma conseqüência de ação indireta, uma vez que atua como estimulante do músculo cardíaco e de centros respiratórios. Os efeitos sobre as catecolaminas no sistema nervoso autônomo simpático, mais a presença de receptores de adenosina em várias partes do corpo seriam os responsáveis pelo aumento dos batimentos cardíacos, elevação progressiva da resistência vascular sistêmica com aumento das pressões sistólica e diastólica, maior fluxo de sangue nos músculos e efeitos sobre os rins e pulmões. Bioquimicamente, a epinefrina estimula a glicogenólise e a gliconeogênese e inibe a glicólise. Todavia, nem sempre se observa aumento de catecolaminas após o uso de cafeína, o que demonstra ser ergogênica também por outros mecanismos.

A cafeína altera o desempenho mecânico por interferir na tensão máxima da fibra fatigada. Todavia, não há evidências de que ela possa reverter alterações metabólicas causadas pela fadiga, isto é, impedir o acúmulo de difosfato de adenosina e ortofosfato, ou impedir que as concentrações de trifosfato de adenosina e da fosfocreatina diminuam; também não altera a acidez na fibra muscular fatigada. Mas, pode estimular a mobilização de cálcio intracelular o que poderia aumentar a contração muscular e a

resistência, melhorando a transmissão neuromuscular e a geração de força máxima. Como se observou que esses efeitos surgem com doses muito menores que as requeridas para alterar a disposição de cálcio, questiona-se o mecanismo pelo qual a cafeína estimula os sinais neurais entre o cérebro e a junção neuromuscular. Atualmente, esses efeitos da cafeína também são parcialmente explicados pela sua semelhança estrutural com a molécula de adenosina. Em decorrência de sua semelhança estrutural com adenosina, promove efeito de substância purinérgica endógena, atuando na junção neuromuscular e sobre vários hormônios.

As dimetilxantinas provenientes dos processos de biotransformação da cafeína contribuem para seus efeitos ergogênicos: paraxantina aumenta a lipólise, levando ao aumento de glicerol e de ácidos graxos livres no plasma, a teobromina é vasodilatadora e permite maior fluxo de oxigênio e nutrientes no cérebro e músculos, também aumenta a diurese, e, a teofilina relaxa a musculatura lisa dos brônquios e tem atividade cronotrópica e inotrópica na musculatura cardíaca.

6. EFEITOS TÓXICOS

A cafeína presente em alimentos xantínicos, em medicamentos, em variadas misturas ou na forma pura, é reconhecidamente nociva sob certos padrões de uso. Na medida em que novas formas de uso têm surgido, cresce o número de intoxicações por cafeína e, os atletas estão se tornando muito mais vulneráveis aos seus efeitos. Doses altas ou mesmo doses normais, ingeridas repetidamente em curto período de tempo, através de bebidas energéticas, suplementos energéticos ou como droga de rua, estão relacionadas com acidentes e casos de intoxicações agudas graves ou mesmo letais.

O conceito de que uma substância é segura com base em sua elevada DL_{50} há anos deixou de ser válido. Correto é dizer que o café, o chá e outros alimentos xantínicos quando consumidos moderadamente podem não causar danos à saúde.

6.1. Intoxicações agudas

As intoxicações agudas podem ocorrer pelo uso de formulações farmacêuticas, administradas com ou sem prescrição médica, pelo uso abusivo de cafeína pura sob diversas vias de administração ou pelo uso de bebidas e suplementos energéticos. Casos de letalidade não são muito freqüentes, apesar de terem aumentado nos últimos anos.

As intoxicações agudas caracterizam-se por um conjunto de sinais e sintomas clínicos que surgem em resposta ao consumo recente de doses elevadas. O quadro comum inclui tremores e espasmos musculares, ansiedade, agitação psicomotora, alterações no fluxo de pensamentos e na fala, distúrbios gastrintestinais (dores, náuseas e vômito), diurese aumentada, hipertensão sistólica, arritmia ventricular e taquicardia atrial paroxística. São relatados casos de febre, distúrbios sensoriais, redução da consciência, vertigem, visão turva, taquipnéia por estímulo de centros respiratórios medulares, dores de cabeça, convulsões, coma e morte por parada respiratória. Acidose metabólica fraca e cetonúria estão usualmente presentes nas intoxicações agudas. Hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipoglicemia também têm sido relatadas. Entretanto, os efeitos variam frente a uma mesma dose para indivíduos sensíveis ou tolerantes. Especialistas em toxicologia clínica observam que as crianças intoxicadas por cafeína geralmente apresentam uma variedade de sintomas e histórias imprecisas, que dificultam o diagnóstico.

A relação entre os efeitos tóxicos e os níveis plasmáticos é muito variada. Estima-se que há efeitos tóxicos agudos quando os níveis plasmáticos de cafeína atingem 15 µg/mL. Esses níveis podem ser observados, sob certas circunstâncias de uso repetido, no tratamento de distúrbios respiratórios em crianças, principalmente recém-nascidas. Doses letais situam-se em torno de 50 mg/kg de peso, ou 150 a 200 mg/kg de massa corpórea segundo outros autores, o que equivale à ingestão de 2 a 5 g para um adulto, com níveis plasmáticos atingindo 50 µg/mL. Mas, mesmo com doses altas a intoxicação por cafeína raramente é letal. A causa da morte está relacionada à fibrilação ventricular decorrente dos efeitos da cafeína no sistema cardiovascular. Em um relato de caso de intoxicação letal intencional por cafeína em criança, a concentração plasmática atingiu 117 µg/mL, quando níveis terapêuticos são da ordem de 5 a 12 µg/mL.

Alguns toxicologistas alertam que os relatos sobre intoxicações agudas por cafeína são subestimados pelo fato da presença da cafeína em amostras biológicas ser interpretada como uma ocorrência normal e, assim, a mesma deixar de ser investigada como um possível agente causador da intoxicação.

6.2. Intoxicações crônicas

Em geral ocorrem pela ingestão excessiva de alimentos contendo cafeína durante extenso período de tempo. Tornam-se comuns quando o consumo diário de cafeína atinge 0,6 a 1,0 g, teores que podem ser alcançados com doses equivalentes a 8 xícaras pe-

quenas de café de consistência média ao dia. A intoxicação é denominada cafeinismo, caracterizando-se por dependência à cafeína e diversas alterações físicas e mentais.

Muitos indivíduos relatam ter deixado de consumir alimentos cafeinados para evitar algum de seus efeitos nocivos à saúde. O cafeinismo inclui estimulação permanente com sinais e sintomas de irritabilidade, insônia, ansiedade, tremores, taquipnéia, taquicardia, anorexia e depressão. Pacientes psiquiátricos são particularmente sensíveis aos efeitos estimulantes da cafeína e doses moderadas podem desencadear intenso sentimento de ansiedade, pânico e insônia entre indivíduos que experimentaram esses transtornos anteriormente. Casos graves de intoxicação crônica incluem hiperreflexia, cefaléia, alcalose respiratória, elevação da pressão sanguínea e taquicardia. A ingestão de quantidade maior que 200 mg/dia, entre crianças na faixa etária de 7 a 12 anos de idade, pode causar agitação, insônia, cefaléia e gastrite. Um estudo publicado recentemente concluiu que freqüentemente o cafeinismo passa despercebido e não é diagnosticado, embora possa afetar até dez por cento da população mundial.

6.2.1. Alterações comportamentais. A popularidade da cafeína deve-se a sua capacidade de aumentar o estado de alerta e causar estimulação, trazendo alterações comportamentais e de humor. Presente na dieta, geralmente melhora o ânimo dos usuários desses alimentos xantínicos, tornando-os mais alertas e mais sociais. Os efeitos sobre o humor são reforçadores para a continuação do uso e se fazem sentir após o consumo de doses mínimas como 30 mg em indivíduos mais sensíveis aos seus efeitos estimulantes. Todavia, doses iguais ou maiores a 200 mg podem provocar efeitos negativos sobre o humor. As alterações são, via de regra, relacionadas à dose, variando em função do indivíduo ser dependente e/ou tolerante ao fármaco. Entre usuários regulares, os efeitos reforçadores podem estar relacionados à necessidade de se evitarem sintomas leves de abstinência.

Enquanto algumas pessoas apresentam maior estímulo, outras experimentam ansiedade e efeitos indesejáveis. Pelos critérios da Associação Americana de Psiquiatria, 7% dos usuários habituais de cafeína, quando ingerem mais de 250 mg de cafeína ao dia, apresentam cinco ou mais distúrbios relacionados aos efeitos no comportamento e doenças mentais, com sintomas capazes de interferir em sua capacidade funcional. Há indícios de que a cafeína prejudica a memória para fatos recentes, embora tenha efeito

positivo e transitório no fluxo de pensamento, isto é, no desempenho mental.

6.2.2. Ansiedade e insônia. O consumo de café está associado a diversas síndromes psiquiátricas, entre elas: abstinência, dependência, distúrbios do sono e ansiedade. Dentre os distúrbios psiquiátricos causados pela cafeína, dois deles são reconhecidos pela Sociedade Americana de Psiquiatria como os mais importantes: distúrbios do sono e ansiedade. Quando consumida próxima ao horário de repouso, ou muito frequentemente durante o dia, retarda o início e os estágios normais do sono, reduzindo também a sua duração e qualidade. Os efeitos dependem da dose, do tempo entre o consumo e o horário do sono, da sensibilidade individual e da tolerância. Geralmente os distúrbios no sono são provocados pelos próprios indivíduos ao ingerirem doses muito elevadas de cafeína. A ingestão nas primeiras horas do dia também pode afetar negativamente o sono noturno em alguns usuários.

Quanto à ansiedade, há evidências de que os indivíduos têm diferenças de natureza genética que condicionam o aparecimento desse distúrbio em maior ou menor intensidade. Isto é, o polimorfismo genético em receptores A1 e A2a de adenosina determina o aparecimento de ansiedade induzida pela cafeína, havendo também uma forte associação entre esses genes e os distúrbios de pânico. Muitos indivíduos altamente ansiosos não conseguem atribuir o agravamento de seus problemas ao uso de cafeína. Os distúrbios variam de ansiedade generalizada a ataques de pânico, sintomas obsessivo-compulsivos ou sintomas de fobia. Estes são frequentemente confundidos com doenças mentais sem causas exógenas, e os pacientes são tratados inadvertidamente com medicamentos controlados quando deveriam ser apenas afastados da cafeína.

6.2.3. Efeitos cardiovasculares. A cafeína presente nos alimentos e utilizada com moderação produz pequeno aumento da pressão sanguínea, atribuindo-se a outros componentes do café um certo aumento na taxa de colesterol no soro. De acordo com estudos epidemiológicos a cafeína ingerida através do café reduz significativamente o risco de doenças cardíacas em indivíduos sem hipertensão severa, após 65 anos de idade. Todavia, os mesmos estudos mostram que não oferece maior proteção contra a prevalência de mortalidade por alterações vasculares no cérebro.

Outros pesquisadores apontam um aumento na resistência vascular, podendo induzir a uma hiper-

tensão sistêmica e causar prejuízo ao coração. A ocorrência de arritmias é frequentemente observada entre usuários regulares de grande quantidade de café como, por exemplo, a contração ventricular prematura. Enquanto alguns pesquisadores argumentam que a cafeína possa causar infartos do miocárdio, com indícios de que o café ingerido em grande quantidade, diariamente, aumente o risco de doenças das coronárias, outros estudos com atletas jovens e saudáveis não mostram alterações nos parâmetros eletrocardiográficos e de termorregulação.

Assim, a associação entre o consumo de café e efeitos cardiovasculares permanece controversa. Recentemente, descobriu-se que parte desta dificuldade pode ser explicada pelos processos envolvidos na biotransformação da cafeína. O genótipo CYP1A2 (ou P-450 1A2) modifica a associação entre consumo de café e risco de infarto agudo não letal do miocárdio, mostrando que o café está associado com o aumento deste risco entre os metabolizadores lentos e, indicando também que a cafeína está diretamente relacionada ao efeito cardiovascular.

O uso dos suplementos energéticos contendo substâncias estimulantes, como cafeína, pode causar sérios problemas cardiológicos aos usuários em função de sua carga genética, e os atletas, por serem mais suscetíveis devido aos estresses, estão expostos a mais esse risco.

6.2.4. Osteoporose. A cafeína aumenta a excreção urinária de cálcio. Entretanto, é difícil estabelecer qual é o significado desse efeito no desenvolvimento de osteoporose, por ser essa uma doença crônica que depende de múltiplos fatores para se instalar. Entre esses fatores, destaca-se a própria ingestão de cálcio. Foi verificada uma deficiência na densidade mineral óssea entre consumidores de alimentos xantínicos que apresentam ingestão insuficiente de cálcio. A menor ingestão de cálcio é um fato comum entre consumidores de café e chá, tendo-se em vista a preferência por essas bebidas em detrimento do consumo de leite e seus derivados. Além disto, independentemente do cálcio extracelular e de sua biodisponibilidade, a cafeína e a teofilina (produto de sua biotransformação) podem difundir-se livremente para o interior das células e causar liberação de cálcio presente no retículo endoplasmático. Este modo de ação é em parte devido ao efeito inibidor competitivo da cafeína na enzima AMPc-fosfodiesterase, que converte AMP cíclico para a sua forma não cíclica nas células. O aumento do AMPc no interior das células altera o metabolismo do cálcio. A cafeína inibe ainda o influxo de íons cálcio nas células e há pesquisas para se estabelecer o seu papel sobre a

absorção intestinal do cálcio presente nos alimentos. A interferência no metabolismo de cálcio pode explicar o aparecimento de câimbras e de parestesia, que surgem pelo uso de doses elevadas de cafeína. A ação da cafeína sobre o metabolismo de cálcio também se dá em receptores de adenosina relacionados à adenilciclase, ora aumentando ora diminuindo a concentração do AMPc no interior das células.

6.2.5. Desidratação. A perda de líquidos é uma consequência quase inevitável durante o desempenho atlético; e o efeito diurético da cafeína é um dos efeitos nocivos mais temidos entre usuários que visam os benefícios ergogênicos desse fármaco. Usualmente o efeito diurético é observado com dose única igual ou maior que 250mg de cafeína, mas varia em função do hábito de consumir alimentos xantínicos e a presença de tolerância. O efeito é devido à ação da cafeína em inibir receptores de adenosina presentes na musculatura lisa. A adenosina é um constritor das arteríolas aferentes dos glomérulos e sua inibição pode causar vasodilatação, com aumento do fluxo renal e da taxa de filtração glomerular.

Não obstante o efeito diurético ser altamente indesejável na maioria das vezes, há muito apelo para o uso de cafeína nas competições, durante os treinos e nas academias de musculação. Entre os argumentos utilizados, faz-se menção ao fato dos efeitos diuréticos desaparecerem com o instalar da tolerância e a possibilidade de desidratação ser afastada pela ingestão adequada de líquidos. Há estudos que comparam bebidas energéticas contendo cafeína com bebidas isotônicas, para demonstrar que não há praticamente diferença entre elas quanto à reidratação corporal.

Todavia, esses argumentos são errados e deve-se considerar que a tolerância ao efeito diurético é parcial e reversível e que há riscos inerentes às condições de exposição e pelo tipo de formulação de cafeína utilizada. Como a cafeína é consumida através de cápsulas ou de outras fontes artificiais, como suplementos ou energéticos e, via de regra, administrada em doses elevadas com pouca ingestão de líquido, surge um padrão de uso que difere do que ocorre ao se consumir cafeína através do chá, café ou refrigerantes, que obriga o consumo de grande quantidade de líquido para se obter dose equivalente a de uma ou mais cápsulas. Se para o atleta o excesso de líquido é indesejado pelo desconforto gástrico e por prejudicar a absorção da cafeína a falta deste pode ser letal, levando ao mal súbito. Assim, os atletas estão expostos aos efeitos diuréticos da cafeína e a perda de líquido tende a causar um desequilíbrio hídrico, com todas as suas consequências. Por esse efeito, indivíduos com incontinência urinária leve devem ter especial cuidado ao consumir cafeína.

6.2.6. Outros Efeitos. A cafeína aumenta a produção de ácido no estômago e doses altas durante um prolongado período de uso pode causar úlceras pépticas, esofagite erosiva e refluxos. Tanto o café regular quanto o descafeinado causam o mesmo efeito na mucosa gástrica. Distúrbios epigástricos e úlceras pépticas ocorrem frequentemente, podendo atingir até 40% dos consumidores regulares de café. No entanto, permanecem as discussões a respeito do componente do café que teria a responsabilidade pelos efeitos no trato gastrointestinal.

Dentre outros efeitos tóxicos, as atividades tumorais e teratogênicas são bastante citadas na literatura médica. Cistos de mama, câncer pancreático e de bexiga e maior incidência de malformações congênitas são atribuídos ao consumo exagerado de alimentos xantínicos, sobretudo o café. A comprovação destas suspeitas foi objeto de várias pesquisas e ainda depende de mais estudos prospectivos e retrospectivos bem conduzidos para se obterem conclusões. Já mulheres grávidas que consomem quantidade alta de cafeína têm comprovadamente maior risco de aborto, há aumento no tempo de concepção e na probabilidade de terem recém-nascidos com menor peso corpóreo.

7. TOLERÂNCIA

Os efeitos da cafeína podem ser bastante distintos entre consumidores habituais e eventuais de alimentos xantínicos, em consequência do desenvolvimento da tolerância. Consumidores habituais de alimentos xantínicos têm menos alterações na concentração de ácidos graxos livres no soro quando expostos à cafeína. Os mesmos indivíduos após um período de abstinência, ao consumir cafeína, aumentam significativamente a concentração de ácidos graxos livres e norepinefrina no soro.

Após a administração de doses iguais de cafeína, os bebedores de café, que têm um nível basal de cafeína no sangue, terão teores maiores de cafeína do que os não-usuários ou usuários eventuais. Entretanto, apresentam pressões sanguíneas menores. No primeiro grupo de indivíduos, o efeito na pressão sanguínea irá manifestar-se desde que haja um período de abstinência suficiente para rebaixar o teor de cafeína a um nível considerado inferior ao "basal". Para muitos consumidores de café este período equivale a 17 horas, sendo, via de regra, igual a 4,5 meias-vidas plasmáticas.

O desenvolvimento de tolerância aos efeitos da cafeína tem-se manifestado em relação a alterações hemodinâmicas, função renal e período de sono.

Também foi verificada tolerância completa e reversível para o efeito estimulante de atividades locomotoras. E, mais recentemente, para diversas outras atividades estimulantes sobre o sistema nervoso central. As células nervosas de indivíduos que consomem regularmente cafeína se adaptam à presença contínua do fármaco, aumentando o número de receptores de adenosina. Esse aumento de receptores faz com que os indivíduos se tornem mais sensíveis à adenosina e assim os efeitos estimulantes sejam reduzidos, causando tolerância.

O fenômeno da tolerância é dependente da dose administrada. A utilização diária de doses altas de cafeína, entre 750 a 1200 mg ao longo do dia pode produzir tolerância completa para diversos efeitos. As doses usualmente obtidas com os alimentos xantínicos produzem tolerância incompleta. O sono, por exemplo, pode continuar sendo prejudicado em usuários regulares de alimentos xantínicos. Além da dose, são muitas as outras variáveis que influenciam no desenvolvimento de tolerância.

8. DEPENDÊNCIA E SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

A compulsão ao uso de cafeína pode surgir com o consumo de alimentos xantínicos, mas doses maiores e exposição à forma pura de cafeína tendem a reforçar esse comportamento.

A dependência surge pelos efeitos reforçadores positivos, pelo fenômeno da tolerância e aparecimento de síndrome de abstinência após a interrupção do uso. Alguns usuários relatam que se tornaram dependentes de cafeína e que se sentem incapazes de parar ou de diminuir o padrão de uso de alimentos xantínicos. Continuam consumindo café apesar de saberem que lhe faz mal à saúde e para evitar sintomas de abstinência.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a existência de dependência à cafeína. Mas, a Associação Americana de Psiquiatria considera insuficientes as informações sobre a incapacidade do indivíduo interromper o uso frente a efeitos danosos e, nos últimos anos, muitos trabalhos estão investigando se a cafeína preenche, ou não, a maioria dos critérios para ser considerada uma substância que causa dependência, pelos critérios dessa Associação. Outras entidades afirmam que ela existe e pode manifestar-se após o consumo de 100 mg de cafeína ao dia, com sintomas de abstinência evidentes quando há interrupção do uso.

Nos EUA, uma proporção surpreendentemente grande da população preenche critérios de depen-

dência química à cafeína. Há relatos sobre um levantamento apontando que 30% dos usuários de cafeína preenchem três ou mais critérios utilizados para se avaliar dependência. Quando mais critérios foram considerados, continuou havendo 9% de usuários considerados dependentes. Na pesquisa, mais da metade dos entrevistados apontaram que sentem um desejo persistente para consumir cafeína e que há esforços mal sucedidos para diminuir o consumo. Algumas pessoas declararam precisar de orientação médica para interromper o uso.

A síndrome de abstinência pela privação de cafeína é demonstrada em diversos estudos científicos e a Organização Mundial da Saúde incluiu-a no Código Internacional das Doenças (CID-10). Embora a maioria das pesquisas sobre síndrome de abstinência da cafeína tenha sido feita com adultos, há muitas evidências de que crianças também sofrem efeitos de sua privação.

Há diferenças importantes quanto à incidência e severidade desta síndrome entre os consumidores regulares de alimentos xantínicos, podendo variar de fraca a extrema. Quando extrema, prejudica significativamente as funções do cotidiano, podendo levar a total incapacidade para execução de tarefas normais. Alguns sintomas de retirada podem ser vistos entre usuários com história de uso de apenas 100 mg de cafeína/dia, o que corresponde ao consumo de uma única xícara de café ao dia. Muitos efeitos positivos sobre o humor, verificados após o consumo do café matinal, devem-se à supressão de sintomas da abstinência noturna, tais como sonolência e letargia.

A síndrome segue um padrão evolutivo em função do tempo. O início usualmente ocorre 12 a 24 horas após a última ingestão de cafeína, podendo, às vezes, iniciar-se até 36 horas após o último consumo. Usuários de doses muito elevadas que consomem mais de 600 mg de cafeína ao dia podem ter esses sintomas desencadeados em apenas 6 horas após a última dose. Os sintomas mais intensos surgem entre 20 a 48 horas, duram em média 36 horas, podendo permanecer por um tempo mais longo, de uma semana ou mais. Os sintomas comuns na abstinência são: dores de cabeça gradual e difusa, fadiga, sonolência, dificuldade de concentração, diminuição da motivação para o trabalho, prejuízo do desempenho psicomotor, ansiedade, irritabilidade, depressão e outros que se assemelham aos observados em um estado gripal.

Em estudos experimentais com consumidores que se abstiveram durante 24 horas de alimentos xantínicos, a incidência de dores de cabeça ocorreu em 50% dos voluntários. Quando mais sintomas são considerados a incidência atinge 70% das pessoas.

Muitos não percebem que são dependentes porque consomem cafeína em um intervalo de tempo menor que o necessário para desencadear os sintomas mais significativos da síndrome. Além disto, eles podem ser parcialmente suprimidos pela ingestão de doses muito baixas de cafeína, tais como 25 mg, facilmente encontradas nos alimentos. O mesmo processo adaptativo que ocorre na tolerância observa-se na abstinência: os indivíduos com mais receptores de adenosina apresentam efeitos fisiológicos exacerbados quando privados de cafeína, resultando nos indesejados sintomas de retirada.

9. CONTROLE DA DOPAGEM NOS ESPORTES

Considerando os efeitos ergogênicos e estimulantes da cafeína, que representam vantagens artificiais para os competidores, o seu uso foi controlado durante muitos anos pelo Comitê Olímpico Internacional e federações esportivas, tendo por referência uma pesquisa realizada em 1984 na Bélgica, que estabeleceu limites máximos aceitáveis na urina. Em 1988, o Laboratório de Análises Toxicológicas da USP, em trabalho realizado com atletas e usuários de alimentos xantínicos, demonstrou que os níveis de cafeína na urina mantinham-se muito abaixo de 12 µg/mL, valor máximo então permitido pelo COI.

Em 2004, a Agência Mundial Antidoping (WADA) considerando que não havia uma definição quanto aos padrões normais de uso de cafeína e desconhecendo o reflexo destes padrões no controle da dopagem, retirou a cafeína da lista de "substâncias proibidas ou de uso restrito" incluindo-a na lista de "substâncias que necessitam de monitoramento" a fim de se estabelecerem novas regras para o seu controle. Esta situação permanece até os dias atuais. A lista de substâncias proibidas ou de uso restrito, da qual a cafeína foi retirada, refere-se a substâncias capazes de aumentar o desempenho e/ou prejudicar a saúde do atleta.

Menos de um ano após essa decisão da WADA alguns atletas admitiram publicamente usar a cafeína como agente de dopagem e várias entidades ligadas aos esportes passaram a alertar sobre os perigos dessa atitude. A retirada da cafeína da lista das substâncias proibidas foi considerada um erro e há manifestos profundos de várias federações esportivas sobre o assunto.

Todavia, o fato de as bebidas xantínicas serem consumidas há anos, proporcionando prazer, estimulação e efeitos nocivos aparentemente controláveis, somado ao forte apelo econômico envolvido nesse hábito, tem justificado a dificuldade de se impor aos atletas uma regra para coibir o uso abusivo. Além

disto, muitos profissionais ligados aos esportes, academias de ginástica e musculação, aproveitam-se de informações científicas conflitantes para encorajar essa prática. A confirmação desse dado é facilmente obtida pela simples observação do número de publicações e imensa quantidade de recursos financeiros investidos para se avaliarem os efeitos da cafeína no desempenho do atleta.

A experiência acumulada e simples análise da literatura mostram que níveis plasmáticos de 3 µg/mL são suficientes para permitir o uso social moderado de alimentos xantínicos e evitar o uso abusivo de cafeína.

10. BIBLIOGRAFIA

- AGUIAR, A.T.E., FAZUOLI, L.C., SALVA, T.J., FAVARIN, J.L. Diversidade química de cafeeiros da espécie *Coffea canephora*. *Bragantia*, v.64, n.4, p.577-82, 2005.
- ALSENE, K., DECKERT, J., SAND, P., DE WIT, H. Association Between A (2a) receptor Gene Polymorphisms and Caffeine-Induced Anxiety. *Neuropsychopharmacology*, v.28, n.9, p.1694-1702, 2003.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Resoluções RDC 273 e 277 de 22/09/2005.
- BARONE, J.J.; ROBERTS, H.R. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol*, v.34, n.1, p.119-129, 1996.
- CORNELIS, M.C., EL-SOHEMY, A., KABAGAMBE, E.K., CAMPOS, H. Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*, v.295, n.10, p.1135-1141, 2006.
- DE LEON, J.; DIAZ, F.J.; ROGERS, T. A pilot study of plasma caffeine concentration in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v.27, n.1, p.165-71, 2003.
- DELBEKE, F.T., DEBACKERE, M. Caffeine: use and abuse in sports. *Int. J. Sports Med.*, n.5, p.179-82, 1984.
- GARATTINI, S. *Caffeine, Coffee and Health*. New York: Raven Press, 1993, 420p.
- GRIFFITHS, R.R.; JULIANO, L.M.; CHAUSMER, A.L. Caffeine pharmacology and clinical effects. In: GRAHAM A.W.; SCHULTZ T.K.; MAYO-SMITH, M.F.; RIES, R.K.; WILFORD, B.B., eds. *Principles of Addiction Medicine*. 3.ed., Chevy Chase, 2003. p.193-224.
- PEDROSO, R.C. *Influência de alimentos xantínicos na análise cromatográfica da cafeína urinária para fins de controle da dopagem no esporte*. São Paulo, 1988. 129p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.
- RIVENES, S.M.; BAKERMAN, P.R.; MILLER, M.B. Intentional Caffeine Poisoning in an Infant: experience and reason. *Pediatrics*, v.99, n., p.736-738, 1997.
- WADA - AMA - World Anti-Doping Agency. Annual Report, 2007. WADA, Montreal, 2007.
- WIKIPEDIA - Caffeine metabolites.svg. Wikimedia commons. <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=caffeine&oldid=134473428>, <http://en.wikipedia.org/wiki/caffeine>. Acesso em 30/05/07.
- YOCHIY, A. *Influência da administração oral de diuréticos na análise quantitativa de cafeína urinária visando o controle da dopagem no Esporte*. São Paulo, 1995. 100p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.

Intoxicações por Medicamentos

*Darcilêa Alves do Amaral, Edna Maria Miello Hernandez
e Sônia Aparecida Dantas Barcia*

SUMÁRIO

- | | |
|--|--|
| 1. Introdução | 2.7. Ocorrências em adultos (20 a 59 anos) |
| 2. Epidemiologia | 2.8. Ocorrências em idosos |
| 2.1. Características das intoxicações em São Paulo | 3. Diagnóstico e tratamento das intoxicações |
| 2.2. Exposições aos medicamentos | 4. Prevenção das intoxicações por medicamentos |
| 2.3. Ocorrências em crianças menores de 1 ano | 4.1. Prevenção das intoxicações acidentais |
| 2.4. Ocorrências em crianças de 1 a 4 anos | 4.2. Prevenção das intoxicações intencionais |
| 2.5. Ocorrências em crianças de 5 a 9 anos | 4.3. Prevenção dos erros de medicação |
| 2.6. Ocorrências em adolescentes (10 a 19 anos) | 5. Bibliografia |
-

1. INTRODUÇÃO

Desde os tempos pré-históricos o homem tem sido exposto a substâncias químicas que, interagindo com o seu organismo, resultam em reações benéficas, adversas ou, quando em doses excessivas, em intoxicações.

Os efeitos dos medicamentos já eram conhecidos pelos povos primitivos quando, intuitivamente, procuravam em fontes da natureza a cura para seus males físicos e mentais. Através dos tempos, a humanidade tem conseguido grandes progressos em relação à produção, distribuição e utilização de medicamentos. Entretanto, as intoxicações continuam ocorrendo e a incidência desses agravos vem atingindo proporções preocupantes.

A frequência das exposições a um produto químico parece estar relacionada à sua disponibilidade no mercado, à marca comercial e à facilidade de acesso pela população. Geralmente, o produto mais distribuído em determinada região é o mais envolvido nas intoxicações.

Os padrões de consumo de qualquer produto são influenciados por diversos fatores, entre eles o preço, a qualidade e a utilidade que tem para o consumidor. Quando o produto é um medicamento, outros fatores talvez sejam mais importantes, como as atitudes dos médicos que o prescrevem, dos farmacêuticos que o dispensam, e dos responsáveis pela regulamentação e vigilância de sua produção, distribuição e utilização.

As condições econômicas, as características dos sistemas de saúde e educação, bem como alguns traços culturais do povo brasileiro – misticismo, curandeirismo e ingenuidade – são fatores importantes para a manutenção de prática da automedicação. Além disso, a propaganda não-ética de alguns produtos farmacêuticos de importância terapêutica questionável também reforça esse comportamento e propicia o estoque de grandes quantidades de medicamentos no ambiente doméstico.

De modo geral, as intoxicações são facilmente identificadas através da história clínica bem conduzida, levando-se em consideração as circunstâncias de exposição e o grau de confiabilidade da informação prestada pela pessoa que acompanha o doente ao serviço de saúde. O exame físico detalhado com avaliação de sinais vitais, alterações metabólicas, neurológicas e comportamentais gera informações objetivas, que dirigem o raciocínio do clínico e possibilitam o diagnóstico correto.

O profissional não-habitado às manifestações clínicas das intoxicações por medicamentos pode encontrar dificuldade na condução do caso e sentir-se inseguro quanto às medidas de tratamento. Em tais situações, é aconselhável recorrer à ajuda de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT), que contam com equipes treinadas para oferecer orientação rápida e de boa qualidade, podendo ser evitadas condutas equivocadas ou mesmo desnecessárias.

Este capítulo trata das intoxicações por medicamentos com base na rotina de atendimentos dos serviços de assistência à saúde e nas consultas realizadas pelos CIAT.

2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de intoxicações no Brasil não é bem conhecida. Esses agravos ainda não são considerados de notificação compulsória pelo nosso sistema de saúde; várias fontes coletam os dados adotando classificações diferentes e nenhuma delas tem abrangência total da população.

Os dados de mortalidade seriam mais confiáveis porque provêm de uma única fonte, que é o registro de óbito. Entretanto, mortes por intoxicação podem ocorrer antes que as pessoas obtenham assistência médica. A identificação da causa desses óbitos é da competência dos institutos de medicina legal (IML), que nem sempre têm as condições necessárias para isso, devido à carência de laboratórios de análises toxicológicas.

Assim, as informações sobre intoxicações disponíveis no Brasil referem-se praticamente aos registros de casos dos CIAT, que são consolidados e divulgados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), vinculado à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

As exposições aos medicamentos têm representado 27% dos casos registrados pelos CIAT. No período de 1993 a 1996, foram registrados 217.512 casos de exposição humana a substâncias tóxicas, 57.748 foram ocorrências relacionadas a medicamentos, com letalidade de 0,5%. Em 2004, ocorreram 81.828 casos, 23.700 (27%) por medicamentos, com letalidade de 0,3%.

O banco de dados da *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) contém mais de 49 milhões de registros de casos, sendo 41,08 milhões de exposições humanas a substâncias tóxicas. Apenas no ano 2005, foram relatados aos 61 centros associados 2.424.180 casos e 1.261 óbitos (letalidade de 0,05%). Os medicamentos foram envolvidos em 41,4% dos casos, sendo 29,2% de forma intencional. Das substâncias implicadas nos casos fatais, 84,8% foram medicamentos, comparados com 51,0% dos agentes relatados em exposições não fatais.

2.1. Características do Centro de Controle de Intoxicações e das intoxicações em São Paulo

O Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo (CCISP), administrado pela Coordenação de Vigilância em Saúde – COVISA, da Secretaria Municipal de Saúde da Capital, oferece orientações e informações toxicológicas a qualquer cidadão que delas necessite,

principalmente através de ligações telefônicas, em plantão 24 horas por dia, todos os dias da semana. Seus usuários mais assíduos são os profissionais da área da saúde, que buscam informações para auxiliá-los no diagnóstico e no tratamento das intoxicações agudas.

O CCISP também oferece assistência médica e psicológica presencial às pessoas expostas a substâncias químicas que procuram o Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya. Está localizado nesse hospital há 26 anos, onde conta com o apoio de diversas especialidades médicas, destacando-se a Medicina de Urgência, a Medicina Intensiva e a Psiquiatria. No mesmo local, está montado o Laboratório de Análises Toxicológicas, que funciona 24 horas por dia e está equipado para realizar vários tipos de análises qualitativas e quantitativas em atenção às emergências toxicológicas mais comuns em sua área de abrangência, que compreende principalmente a

Capital e outros municípios da Região Metropolitana de São Paulo.

Nos 35 anos de sua existência, o CCISP registrou aproximadamente 230.000 casos de exposição a substâncias químicas. No ano 2006, foram realizados 11.874 atendimentos, envolvendo exposições de 11.342 pessoas, principalmente de forma aguda, sendo 5.290 (46,94%) ocorrências com medicamentos (Fig. 1).

No período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003, foram registradas pelo CCISP 57.257 exposições a substâncias químicas, envolvendo 56.208 pessoas com idade conhecida, sendo o número de crianças e adolescentes muito maior em relação ao de adultos e de idosos (Tabela 1). As circunstâncias acidentais foram identificadas em 52,60% dos casos (N=30.119) e as tentativas de suicídio em 24,34% (N=13.938). Em 10,74% (N=6.151) dos casos não foi possível determinar a circunstância de exposição.

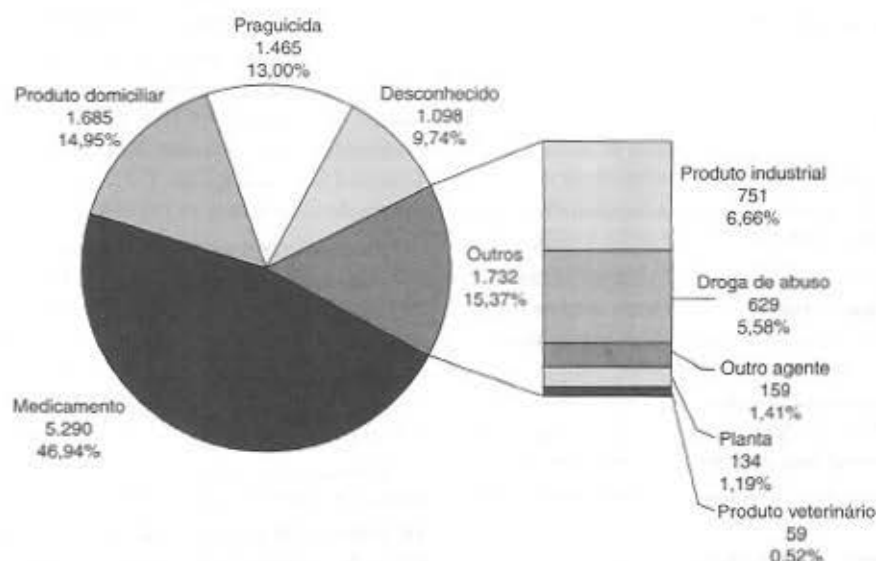


Figura 1 Exposições humanas por classes de agentes tóxicos. CCISP, 2006.

Tabela 1. Exposições a substâncias tóxicas segundo as circunstâncias e grupos etários. CCISP, 1998-2003.

Circunstâncias \ Grupos etários	Crianças e adolescentes		Adultos		Idosos		Ignorada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Acidental	24.436	68,16	4.663	24,67	537	36,86	483	46,04	30.119	52,60
Uso terapêutico	1.106	3,09	463	2,45	137	9,40	53	5,05	1.759	3,07
Erro de medicação	1.640	4,57	255	1,35	81	5,56	28	2,67	2.004	3,50
Automedicação	380	1,06	280	1,48	33	2,26	13	1,24	706	1,23
Uso abusivo	466	1,30	1.042	5,51	6	0,41	30	2,86	1.544	2,70
Tentativa de suicídio	3.801	10,60	9.580	50,68	395	27,11	162	15,44	13.938	24,34
Outra	413	1,15	533	2,82	43	2,95	35	3,34	1.036	1,81
Não-determinada	3.607	10,06	2.086	11,04	225	15,44	233	22,21	6.151	10,74
Total	35.849	100	18.902	100	1.457	100	1.049	100	57.257	100

2.2. Exposições aos medicamentos

A análise do banco de dados do CCISP referente ao período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003 permite conhecer o perfil epidemiológico das

exposições e intoxicações na área de abrangência do Centro. As ocorrências com medicamentos representaram 43,45% dos atendimentos de vítimas humanas nesse período, somando 24.877 casos. (Fig. 2).

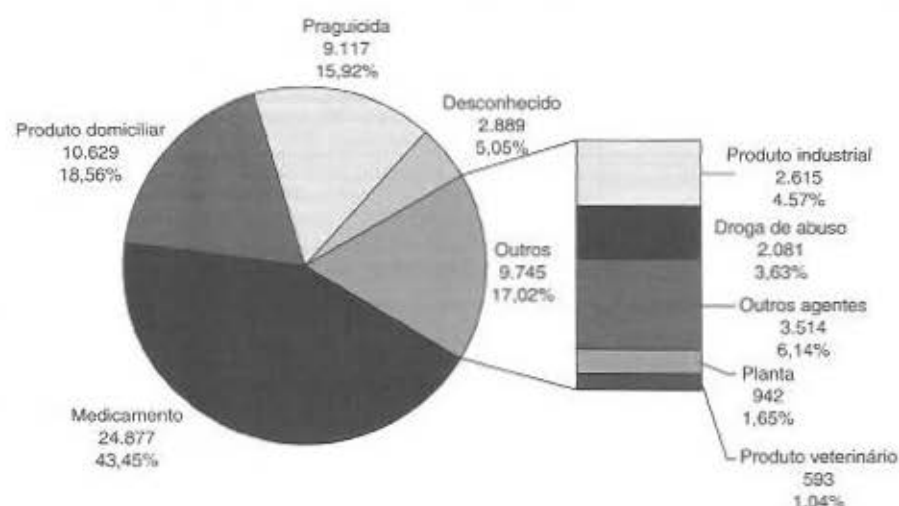


Figura 2 Exposições humanas por classes de agentes tóxicos. CCISP, 1998-2003.

Os medicamentos são os principais agentes envolvidos tanto nas exposições acidentais quanto nas intencionais. O número de fármacos geralmente é maior que o de pessoas expostas, pois em certas situações, (principalmente exposições intencionais), é

comum o uso de mais de uma substância ao mesmo tempo.

A distribuição das ocorrências, segundo as classes de medicamentos, idade, sexo e circunstância de exposição é apresentada nas Tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2. Fármacos envolvidos nas exposições a medicamentos registradas pelo CCISP no período de 1998 a 2003.

Principal Ação Terapêutica		Grupo Farmacológico/Grupo Químico/Nome Genérico	N
I – Sistema Nervoso e Psiquismo Total = 14.608	Anestésicos	gerais (32) locais (140)	172
	Ansiolíticos/hipnóticos	benzodiazepínicos (4.645) buspirona (28) extrato de vegetais (128) hidrato de cloral (40) meprobamato (1) não-especificado (62) pimetixeno (32) valepotriatos (5) zolpidem (30) zopiclona (7)	4.978
	Antiepiléticos	barbexaclona (6) barbitúrico não-especificado (8) carbamazepina (1.381) fenitoína (343) fenobarbital (1.524) lamotrigina (12) não-especificado (4) outros (65) oxcarbazepina (22) valproatos (186)	3.551
	Antidepressivos	am ineptina (13) amitriptilina (840) lítio (145) citalopram (20) clorimipramina (234) fluoxetina (424) <i>Hypericum perforatum</i> [extrato] (6) imipramina (286) maprotilina (9) mirtazapina (20) não-especificado (34) nortriptilina (66) outros (17) paroxetina (82) sertralina (107) tranilcipromina (17) venlafaxina (48)	2.458
	Antiparkinsonianos	amantadina (1) benserazida (16) biperideno (276) bromocriptina (13) carbidopa (5) levodopa (28) não-especificado (1) piribedil (1) triexifenidil (4)	345
	Antipsicóticos	clorpromazina (318) clozapina (20) flufenazina (14) haloperidol (868) levomepromazina (253) não-especificado (5) olanzapina (29) outros (14) periciazina (259) pimozida (13) prometazina (435) risperidona (61) sulpirida (43) tioridazina (74) trifluorperazina (20)	2.426
	Psicoestimulantes	anfetaminicos (21) cafeína (617) metilfenidato (3) não-especificados (1) outros (4) vegetais [extratos] (17)	663
	Outros da Classe I	flumazenil (2) naltrexona (2) piracetam (4) pentetazol (7)	15

Continua

Continuação

II – Analgésicos, antitérmicos, antiinflamatórios não-esteroidais e antiespasmódicos Total = 5.227	Analgésicos e antitérmicos	dipirona (957) fenilbutazona (17) opióides (167) outros (7) paracetamol (1030) salicilatos (776)	2.954
	Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES)	aceclofenaco (11) ácido mefenâmico (83) benzidamina (108) celecoxib (8) cetoprofeno (34) diclofenaco (915) ibuprofeno (42) indometacina (7) naproxeno (11) nimesulida (316) outros (6) piroxicam (59) rofecoxib (21) tenoxicam (18)	1.639
	Outros analgésicos	alopurinol (12) bromelaina (8) fenazopiridina (101) flupirtina (2) isometepteo (109) não-especificado (30) outros (22) propifenazona (20) quimotripsina (16) tripsina (16) vegetais [extratos] (22)	358
	Antiespasmódicos	adifenina (90) camilofina (39) homatropina (40) outros (24) papaverina (52) piperidolato (31)	276
III – Sistema Respiratório Total = 5.708	Anti-histaminicos, antialérgicos e alérgenos	alérgenos (46) cetotileno (104) outros antialérgicos (22) bromofeniramina (287) carbinoxamina (302) clorfeniramina (417) feniltoloxamina (238) loratadina (126) mepiramina (93) difenidramina (33) hidroxizina (29) clemastina (27) tripolidina (24) cetirizina (21) astemizol (15) terfenadina (14) azatadina (12) outros (44)	1.854
	Broncodilatadores	fenoterol (395) salbutamol (582) aminofilina (129) ipratrópio (113) terbutalina (65) teofilina (43) outros (45)	1.372
	Expectorantes / mucolíticos	acebrofilina (87) acetilcisteína (37) carbocisteína (128) eucalipto (16) guaifenezina (41) iodesos (20) mentol (31) outros expectorantes (50) outros mucolíticos (5) outros óleos essenciais (28)	443
	Antitussígenos	ambuflina (12) clobutimol (35) dropripizina (72) oxeladina (13) outros (24) pentoxiverina (16)	172
	Descongestionantes tópicos (nasal / oftálmico)	nafazolina (480) fenoxazolina (72) oximetazolina (48) outros imidazolinicos (5)	605
IV – Sistema Cardiovascular Total = 2.303	Descongestionantes sistêmicos	efedrina (39) fenilefrina (605) fenilpropanolamina (532) outros (23) pseudoefedrina (63)	1.262
	Anti-hipertensivos	atenolol (74) bloqueadores do receptor da angiotensina (11) captopril (273) clonidina (51) enalapril (72) metildopa (140) nifedipina (118) outros anti-hipertensivos (36) outros betabloqueadores (20) outros bloqueadores de canal de cálcio (17) outros inibidores da ECA (16) propranolol (193)	1.021
	Cardiotônicos	digoxina (154) outros cardiotônicos (8)	162
	Diuréticos	amilorida (44) clortalidona (142) furosemida (91) hidroclorotiazida (85) outros diuréticos (27)	389
	Outros da Classe IV	alcalóides do Ergot (14) antianginoso (34) antiarrítmicos (76) anticoagulantes (53) antiagregantes plaquetários (16) antiarítmicos (82) cinnarizina (142) flunarizina (93) hipertensores (29) outros vasodilatadores periféricos (14) anti-hiperlipidêmicos (26) outros vasodilatadores (105) propatinitrato (38) outros (9)	731
V – Sistema Digestório T = 1.494	Antieméticos	bromoprida (140) dimenidrinato (277) metoclopramida (300) outros antieméticos (20)	737
	Outros fármacos	antiácidos (44) ranitidina (98) cimetidina (65) omeprazol (26) outros antiúlcera (19) dimeticona (238) constipante intestinal (42) digestivos (23) cisaprida (45) hepatoprotetores (27) laxantes (119) outros (11)	757
VI – Sistema Endócrino T = 2343	Antiinflamatório esteróide	betametasona (139) dexametasona (84) fluocinolona (16) hidroclortisona (33) prednisolona (34) prednisona (60) outros (57)	423
	Hormônios gonadotróficos	etinilestradiol (594) levonorgestrel (450) gestodeno (66) ciproterona (55) noretestisterona (46) anticoncepcionais não especificados (148) outros anticoncepcionais (119)	1.478
	Outros com ação hormonal	antitireróide (13) hidroclorotiazida (89) esteróide anabolizante (12) clorpropamida (56) glibenclamida (31) outros hipoglicemiantes (28) levotiroxina (136) tiratricol (33) outros hormônios tireóideos (25) outros (19)	442
VII – Nutrição Total = 1.979	Antianêmicos	ácido fólico (56) outros sais de ferro (50) sulfato ferroso (330)	436
	Vitaminas	não-especificadas (154) vitaminas do complexo B (351) vitamina A (149) vitamina C (325) vitamina D (146) outras vitaminas (77) panterol (91)	1.293
	Outros nutrientes	Outros nutrientes minerais (187) outros nutrientes (15) suplementos alimentares (48)	250

Continua

Continuação

VIII – Agentes anti-infecciosos Total = 2.676	Anti-infecciosos	ácido nalidixico (22) amoxicilina (332) ampicilina (71) azitromicina (23) cefalexina (153) cefalosporina-C (34) cloranfenicol (38) eritromicina (52) neomicina (61) norfloxacina (32) sulfametoxazol (112) tetraciclina (25) trimetoprima (115) metenamina (27) oxiquinolona (21) rifampicina (20) outros (278)	1.416
	Anti-sépticos tópicos	ácido bórico (100) benzalcônio (141) cetilpiridínio (24) clorexidina (34) iodo (52) merbromina (26) metiltionínio (25) óxido/sulfato de zinco (83) permanganato de potássio (280) peróxido de hidrogênio (35) outros (177)	977
	Outros anti-infecciosos	antivirais (54) dapsona (31) cetoconazol (38) miconazol (33) nistatina (17) outros antimicóticos (82) outros antimicobacterianos (28)	283
IX – Antiparasitários Total = 717	Antietoparasitários	benzoato de benzila (193) deltametrina (61) monossulfiran (58) outros (46) sulfiram (91)	449
	Antiendoparasitários	albendazol (12) cloroquina (13) mebendazol (70) metronidazol (68) piperazina (18) secnidazol (14) outros (73)	268
X – Moduladores do apetite Total = 684	Estimulantes do apetite	ciproheptadina (240) buclizina (26)	266
	Inibidores do apetite	anfepramona (213) femproporex (117) inibidores não específicos (57) mazindol (13) sibutramina (10) outros (8)	418
XI – Sistema Imunológico Total = 13	Imunomoduladores	imunostimulantes (8) imunossuppressores (5)	13
XII – Outros Total = 3.227	Ação não-especificada	princípios ativos não-especificados	1.970
	Miorrelaxantes	carisoprodo (117) ciclobenzaprina (20) clomezanona (13) orfenadrina (144) outros (17)	311
	Outros fármacos	antídotos (12) antiglaucoma (24) antineoplásicos (41) atropina (42) dissulfiram (20) ergotamina (25) hioscina (226) homatropina (53) outros anticolinérgicos (14) outros antieméticos (12) extratos vegetais (35) estimulantes uterinos (37) medicamentos homeopáticos (30) glicerina (27) talco (16) outros protetores da pele (26) queratolíticos (23) soros e vacinas (30) outros (253)	946
TOTAL			40.979

I – XII: Classes de medicamentos baseada no Sistema de Classificação Anatómico Terapêutico Químico – ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).

(N) – Numerais entre parênteses à direita do nome genérico ou dos grupos farmacológico/químico: número de ocorrências (exposições e/ou intoxicações) em que o fármaco esteve envolvido.

ECA – enzima de conversão de angiotensina.

Na infância, não existe diferença significativa entre os sexos, mas o feminino predomina a partir da adolescência (Tabela 3). As circunstâncias aciden-

tais são as mais frequentes, seguidas pelas tentativas de suicídio, uso terapêutico e erros de medicação (Tabela 4).

Tabela 3. Exposições a medicamentos por classes de fármacos, faixa etária e sexo. CCISP, 1998 – 2003.

Faixa etária (anos) Sexo		CLASSES DE FÁRMACOS												
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Total
< 1	M	114	128	299	28	117	27	68	82	12	6	0	73	954
	F	82	123	235	31	111	25	85	100	10	5	0	80	887
1-4	M	1.046	931	1.864	430	221	691	599	655	168	154	1	491	7.251
	F	979	851	1.657	447	223	776	506	579	171	116	5	486	6.796
5-9	M	364	183	328	73	77	108	117	124	33	40	0	140	1.587
	F	356	199	211	69	58	101	58	100	43	32	0	128	1.355
Crianças		2.941	2.415	4.594	1.078	807	1.728	1.433	1.640	437	353	6	1.398	18.830

Continua

Continuação

10-14	M	215	65	75	31	22	10	20	35	11	7	0	45	536
	F	621	218	138	100	73	43	44	77	41	13	1	133	1.502
15-19	M	407	135	46	35	37	22	26	50	14	10	0	66	848
	F	1.282	621	276	243	157	111	105	175	38	42	1	345	3.396
Adolescentes		2.525	1.039	535	409	289	186	195	337	104	72	2	589	6.282
20-29	M	1.221	212	93	63	57	37	54	97	19	22	1	168	2.044
	F	2.254	685	264	225	163	146	140	251	43	99	2	398	4.670
30-39	M	834	132	37	47	26	15	26	52	18	8	0	93	1.288
	F	1.610	291	104	111	59	43	56	90	26	49	0	215	2.654
40-49	M	504	52	36	49	14	16	0	27	13	4	0	75	790
	F	1.097	115	59	129	31	35	24	60	19	27	1	117	1.714
50-59	M	232	26	10	26	5	5	4	16	3	1	1	31	360
	F	499	42	18	71	11	17	18	8	2	13	0	55	754
Adultos		8.251	1.555	621	721	366	314	322	601	143	223	5	1.152	14.274
60-69	M	65	9	16	32	5	2	0	10	4	0	0	21	164
	F	199	22	11	40	4	4	4	13	5	1	0	27	330
70-79	M	72	8	8	22	3	3	0	11	1	0	0	11	139
	F	109	6	10	30	5	5	1	10	5	1	0	23	205
80	M	26	1	1	14	1	0	2	8	0	0	0	4	57
	F	35	4	3	18	1	5	5	7	1	0	0	11	90
Idosos		506	50	49	156	19	19	12	59	16	2	0	97	985
Total		14.223	5.059	5.799	2.364	1.481	2.247	1.962	2.637	700	650	13	3.236	40.371

Tabela 4. Exposições a medicamentos por classes de fármacos, faixa etária e circunstância. CCISP, 1998-2003.

Circunstância		CLASSES DE FÁRMACOS												
	Faixa etária	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	TOTAL
ACIDENTAL	< 1	38	50	89	17	35	11	54	49	5	8	0	42	398
	1-4	1.603	1.493	2.758	794	292	1.365	922	1.001	242	231	4	764	11.469
	5-9	352	223	259	106	35	169	103	125	32	42	0	136	1.582
	10-14	86	38	34	21	8	15	10	32	16	3	0	39	302
	15-19	71	29	15	10	7	12	14	12	6	3	0	17	196
	20-29	169	48	39	14	13	15	22	29	12	4	0	28	393
	30-39	97	28	13	9	6	6	5	22	9	2	0	19	216
	40-49	87	15	12	7	4	0	0	5	8	0	0	16	154
	50-59	35	13	3	8	1	3	3	5	0	2	0	9	82
	≥ 60	25	3	6	15	1	2	3	19	8	0	0	13	95
	Total	2.563	1.940	3.228	1.001	402	1.598	1.136	1.299	338	295	4	1.083	14.887
USO TERAPÊUTICO	< 1	59	47	118	17	71	7	24	40	1	2	0	35	421
	1-4	158	71	187	18	79	20	30	65	26	10	2	66	732
	5-9	111	48	67	8	53	10	20	34	12	9	0	40	412
	10-14	72	31	25	12	12	5	13	10	4	0	0	22	206
	15-19	33	14	12	2	14	3	0	8	0	1	0	10	97
	20-29	124	27	10	12	15	6	5	22	6	5	0	28	260
	30-39	108	30	15	10	5	2	7	16	5	2	0	25	225
	40-49	80	14	10	18	8	10	2	18	3	3	0	21	187
	50-59	37	8	3	16	6	1	1	3	0	0	0	10	85
	≥ 60	77	21	9	57	8	5	5	10	2	0	0	29	223
	Total	859	311	456	170	271	69	107	226	59	32	2	286	2.848

ERRO DE MEDICAÇÃO	< 1	70	99	236	21	101	25	56	82	13	1	0	52	756
	1-4	105	109	328	21	49	25	64	98	50	9	0	60	918
	5-9	68	45	132	10	20	12	23	44	24	9	0	47	434
	10-14	31	4	42	5	10	2	5	13	10	3	0	8	133
	15-19	13	5	19	3	4	0	1	3	4	1	0	6	59
	20-29	29	15	29	4	9	1	2	15	3	0	0	9	116
	30-39	17	6	14	0	5	2	2	6	8	2	0	6	68
	40-49	30	2	24	10	1	4	4	16	5	0	0	7	103
	50-59	12	2	14	5	1	1	6	7	2	0	0	2	52
	≥ 60	36	4	13	15	3	5	1	19	4	0	0	15	115
	Total	411	291	851	94	203	77	164	303	123	25	0	212	2.754
AUTOMEDICAÇÃO	< 1	5	29	72	1	21	2	15	2	0	0	0	18	165
	1-4	4	15	87	4	10	3	15	7	7	4	0	9	165
	5-9	19	22	26	4	8	1	4	2	4	1	0	10	101
	10-14	33	18	13	6	13	3	4	7	1	3	0	10	111
	15-19	20	24	13	3	11	0	5	1	2	3	0	13	95
	20-29	85	49	15	7	6	15	7	9	1	3	0	37	234
	30-39	49	20	2	1	4	4	4	6	0	0	0	10	100
	40-49	38	13	13	1	3	2	3	4	2	2	0	8	89
	50-59	26	3	1	6	1	0	0	2	1	0	0	5	45
	≥ 60	15	4	7	2	1	1	1	2	1	0	0	2	36
	Total	294	197	249	35	78	31	58	42	19	16	0	122	1.141

2.3. Ocorrências em crianças menores de um ano

Os fármacos da Classe III são os que mais causam intoxicação nesse grupo etário, por *erro de medicação e uso terapêutico*. Os *anti-histamínicos* (carbinoxamina, bromofeniramina e dexclorfeniramina), *descongestionantes nasais sistêmicos* (fenilpropanolamina) e *tópicos* (imidazóis); e *broncodilatadores* (fenoterol, salbutamol, terbutalina e teofilina) são medicamentos rotineiramente prescritos no tratamento de doenças alérgicas e respiratórias comuns na infância. Entretanto, sua indicação é discutível para as doenças nessa faixa etária, sendo muito tóxicos em doses próximas às consideradas terapêuticas. A teofilina, potente estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC), já causou intoxicações muito graves em lactentes, mas, felizmente, seu uso tem diminuído ao longo dos anos. Entretanto, os imidazóis estão ainda relacionados com alta morbidade e admissões de neonatos e lactentes a centros de tratamento intensivo, pela necessidade de suporte respiratório.

Os medicamentos da Classe II (*analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais e antiespasmódicos*) também são causas importantes de intoxicações nes-

se grupo etário. Os *salicilatos* e o *paracetamol* merecem atenção especial dos profissionais de saúde. As doses usuais como analgésicos-antitérmicos são muito inferiores às tóxicas, porém, o descuido na administração desses fármacos (erro de medicação) pode conduzir a quadros graves de intoxicação nem sempre diagnosticados a tempo de ser instituído o tratamento específico.

A intoxicação por salicilatos manifesta-se por vômitos, diarreia, desidratação, hipertermia e acidose metabólica, e por isso pode ser confundida com gastroenterite aguda e, em casos mais graves, a primeira hipótese diagnóstica é a de *sepsis*. O paracetamol, "agindo silenciosamente" no organismo nas primeiras 48 horas após a exposição a altas doses, isto é, sem manifestar-se através de sintomas específicos, geralmente fica subestimado pelo médico não-habitado ao diagnóstico da intoxicação; mesmo quando o uso do medicamento é mencionado na história clínica, costuma ser pouco valorizado. Quando se instala a insuficiência hepática, ainda assim o paracetamol não é lembrado, sendo a intoxicação freqüentemente confundida com *Síndrome de Reye*, doença hepática de origem metabólica ou *quadro infeccioso grave*.

Medicamentos populares como os "antigripais" contêm associação de vários fármacos e são frequentemente administrados às crianças por orientação de balconistas de farmácias ou de vizinhos, antes que seja obtida assistência médica. A prescrição de um produto que contenha o mesmo fármaco, sem o conhecimento dessa prática popular, pode expor o paciente a doses excessivas.

Medicamentos da Classe V, a *metoclopramida* e a *bromoprida* são antieméticos responsáveis por quadros de intoxicação com manifestações neurológicas que confundem muitos pediatras em serviços de emergência, levando-os a realizar procedimentos invasivos e exames desnecessários, como coleta de líquido cefalorraquidiano e tomografia computadorizada, o que causa estresse à criança, conduz a família a estados de ansiedade e aumenta bastante os custos com o tratamento.

Os *psicofármacos* (Classe I) são menos frequentes nas ocorrências em crianças menores de um ano, mas como são medicamentos controlados, preocupam pelas circunstâncias em que estão envolvidos. Há que se considerar a hipótese de intoxicação por maus tratos à criança, condição que dificilmente é identificada em serviços de emergência. Não encontramos grande expressão para esse tipo de ocorrência, provavelmente devido às dificuldades na avaliação desses casos. Geralmente as crianças são admitidas ao hospital por quadro de sonolência ou de coma sem etiologia aparente, o medicamento é encontrado através de análise toxicológica de sangue ou urina, mas as circunstâncias podem permanecer obscuras.

2.4. Ocorrências em crianças de 1-4 anos

Nas ocorrências em crianças de 1-4 anos, todos os grupos são igualmente importantes, mas os fármacos do Grupo III, já discutidos, merecem atenção especial. Os *psicofármacos* também preocupam por dois motivos. Mesmo quando ingeridos em doses pequenas, causam sonolência e alteração de marcha, o que pode causar quedas, com risco de trauma craniano. Casos graves de intoxicação por benzodiazepínicos e antipsicóticos (haloperidol e, principalmente, fenotiazínicos piperazínicos) podem causar insuficiência respiratória por depressão neurológica central (benzodiazepínicos) e por hipertonia (rigidez) da musculatura respiratória acessória, conseqüente às manifestações extrapiramidais (antipsicóticos).

As intoxicações são mais frequentes nessa faixa etária, devido ao comportamento ativo natural da criança, mas, felizmente, como a maioria das exposições é acidental, são pequenas as doses de

medicamentos espontaneamente ingeridas. Por isso, as manifestações clínicas raramente são graves e evoluem de modo satisfatório em pouco tempo de hospitalização. Entretanto, casos de ingestão de doses desconhecidas de medicamentos, associação de fármacos e acidentes com psicofármacos devem ser observados atentamente.

2.5. Ocorrências em crianças de 5-9 anos

Nesse grupo, o número de ocorrências diminui, mas as tentativas de suicídio começam a ocorrer. Nessas circunstâncias, tornam-se mais importantes as exposições a medicamentos com ação em sistema nervoso (Classe I), que são utilizados em doses mais altas que nos acidentados.

Geralmente as tentativas de suicídio expressam-se a partir dos nove anos, mas no CCISP todas as crianças maiores de cinco anos são avaliadas pelas equipes de Saúde Mental e Serviço Social, para afastar a possibilidade de ingestão intencional por tentativa de suicídio ou uso abusivo.

As intoxicações mais graves ocorrem em usuários habituais de *fenobarbital*, *carbamazepina* ou *valproato*, que têm acesso fácil a grandes quantidades desses medicamentos e os utilizam sem a supervisão do adulto.

2.6. Ocorrências em adolescentes (10-19 anos)

Na adolescência, as exposições aos *psicofármacos* são proporcionalmente maiores, responsáveis por quadros mais graves de intoxicação quando comparadas às ocorrências em crianças, porém não tão graves como nos adultos. Medicamentos de várias classes são ingeridos em maiores quantidades, intencionalmente, às vezes associados à bebida alcoólica. A interação entre álcool e medicamentos depressores do SNC resulta em maior depressão da consciência, com falência hemodinâmica e respiratória.

Nesse grupo etário é também frequente a associação entre vários medicamentos psicoativos, sendo as combinações mais comuns as que incluem *benzodiazepínicos*, *fenobarbital*, *carbamazepina* ou *antidepressivos*. As combinações com os dois últimos frequentemente produzem quadros bizarros de coma com alterações cardiovasculares, pupilares, de tônus muscular ou de controle térmico, que confundem os médicos nas salas de emergência, havendo necessidade de confirmação diagnóstica através de análises toxicológicas. Geralmente, os pacientes necessitam de monitorização cardiovascular e suporte

respiratório em ambiente de tratamento intensivo, pois podem apresentar evoluções complicadas.

2.7. Ocorrências em adultos (20-59 anos)

À medida que a idade aumenta nesse grupo, as intoxicações diminuem, mas aumentam as proporções entre os casos de medicamentos da Classe I em relação aos das outras classes. As associações entre vários fármacos também diminuem, mas aumenta a frequência do uso concomitante de bebidas alcoólicas e outras drogas, o que possibilitam o desenvolvimento de intoxicações muito graves.

2.8. Ocorrências em idosos

As pessoas com mais de 60 anos são biologicamente mais suscetíveis às doenças, devido às deficiências próprias do envelhecimento e particularmente vulneráveis às intoxicações por medicamentos, pois são as que mais os utilizam. Sofrem as consequências de reações adversas, decorrentes de interações entre fármacos, que poderiam ser evitadas se mais atenção lhes fosse dedicada por prescritores e cuidadores.

Muitos idosos vivem solitários ou são cuidados por pessoas despreparadas, chegando mesmo a serem vítimas de maus tratos. Os estados depressivos e as tentativas de suicídio são importantes nessa fase da vida, assim como os acidentes com o uso terapêutico. Fármacos da Classe I (benzodiazepínicos, antidepressivos e antipsicóticos) e da Classe IV (medicamentos com ação cardiovascular) são os que mais causam intoxicações nesse grupo etário.

3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

Como grande parte das exposições às substâncias químicas está relacionada às crianças de 2-4 anos e, em geral, o produto é um medicamento prescrito para o seu próprio uso ou para um familiar, não é difícil ser identificado o agente. Porém, a quantidade ingerida, o momento da exposição e as circunstâncias que envolvem a ocorrência nem sempre são conhecidas. Quando há alguma informação, ela pode parecer contraditória ou não-confiável.

As situações mais difíceis são as que envolvem pacientes suicidas, usuários de drogas ou fármacos de abuso e suspeita de violência. Nessas ocasiões, o diagnóstico e o tratamento corretos dependem do exame clínico detalhado e atencioso. Diante desses casos complexos, o laboratório de emergências toxi-

cológicas torna-se imprescindível e, quando as análises são bem conduzidas, com participação efetiva tanto do clínico quanto do analista, podem ser obtidos resultados surpreendentes, que possibilitam confirmar ou descartar diagnósticos, oferecendo maior segurança quanto ao tratamento a ser instituído.

A maioria das intoxicações, incluindo as causadas por medicamentos, evolui de forma satisfatória apenas com medidas adequadas de descontaminação e suporte, sendo raras as situações em que são necessárias a remoção extracorpórea de fármacos ou a administração de antidotos.

O diagnóstico e o tratamento das intoxicações por medicamentos não são objetos deste capítulo, podendo ser encontrados na literatura excelentes textos que abordam o assunto de forma prática.

4. PREVENÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS

As intoxicações, como os outros agravos de causas externas, resultam de uma complexa interação entre o agente, o hospedeiro e o ambiente. O agente é a forma de energia que, interagindo com o organismo, é capaz de provocar alterações estruturais e/ou funcionais, causando-lhe danos. O hospedeiro é o indivíduo com suas próprias características, ligadas não apenas à idade e ao sexo, mas principalmente ao seu desenvolvimento. O ambiente é constituído pelo local físico em que ocorrem as exposições: residência, escola, rua etc. (ambiente físico) e por um conjunto de fatores determinados pela cultura e pela sociedade da qual o indivíduo faz parte (ambiente sociocultural). Nenhuma intervenção que considere apenas um desses elementos será completamente efetiva e, antes de ser escolhida uma estratégia de prevenção, deve-se ter um conhecimento profundo das condições que evoluem especificamente as ocorrências.

As medidas de prevenção podem ser *primárias*, que impedem a ocorrência do dano ou *secundárias*, quando procuram tornar mínima a sua extensão, uma vez ocorrido. Os CIAT geralmente atuam utilizando medidas secundárias, ou seja, respondem às ocorrências, orientam as primeiras medidas de tratamento, auxiliam no estabelecimento do diagnóstico e do prognóstico, facilitam o acesso à utilização de antidotos. A prevenção primária em geral desperta mais interesse em situações que envolvem várias vítimas em determinada região.

Segundo Grossman *et al.* (1992), são três as estratégias utilizadas na prevenção de injúrias acidentais:

- 1) educar e persuadir as pessoas a mudar o seu comportamento, adotando medidas preventivas;

- 2) fazer as pessoas mudarem seu comportamento através da legislação e da regulamentação;
- 3) modificar o produto e o ambiente, protegendo assim o indivíduo.

Cada uma dessas estratégias tem o seu próprio papel, sendo frequentemente necessária uma combinação de duas delas, ou de todas, para que haja um efetivo controle do problema.

Existem basicamente dois tipos de intervenção, a *ativa*, que requer uma ação consistente do indivíduo e a *passiva*, que requer pouca ou nenhuma ação individual. Em termos de retorno de investimento, a intervenção passiva é a que se mostra mais eficaz. A educação e a mudança de comportamento das crianças e seus familiares em relação ao cuidado com as substâncias tóxicas é um exemplo de intervenção ativa de pouco sucesso. Uma intervenção passiva de grande impacto foi a medida instituída pelo governo norte-americano em 1970, que criou embalagens especiais de proteção à criança (EEPC) para produtos considerados tóxicos, reduzindo o conteúdo por embalagem a doses sub-letais. Esse ato fez diminuir sensivelmente a taxa de mortes por intoxicação em crianças menores de cinco anos nos EUA.

No Brasil não existe um programa nacional de prevenção de intoxicações. Existem atividades isoladas de alguns grupos que mobilizam grandes esforços em *campanhas educativas* que, embora sejam bem intencionadas, são de pequeno impacto, devido ao caráter efêmero inerente a esse tipo de estratégia. Organizações não-governamentais, organismos nacionais de proteção ao consumidor, órgãos regionais de vigilância sanitária e CIAT já ensaiaram diversas vezes os primeiros passos. Porém, a marcha ainda não foi iniciada, pois falta a atitude consciente e responsável dos órgãos governamentais para a instituição e garantia de eficácia das medidas essenciais de controle da produção, distribuição e uso de medicamentos.

4.1. Prevenção das intoxicações acidentais

Brayden *et al.* (1993) conceberam uma taxonomia de condições ambientais e relacionadas ao comportamento que pareciam estar envolvidas nos acidentes com substâncias tóxicas na infância, e testaram em um grupo de pais e pais de crianças entre três e sete anos. Esses autores concluíram que os acidentes ocorrem quando várias condições coincidem em um local, num dado momento. Observaram que eram condições comuns nos acidentes: o armazenamento impróprio, o comportamento desobediente da criança, a curiosidade, a imitação do comportamento de outra pessoa e o fato de confundir a natureza do produto ingerido (p.ex., confundir medicamentos

com guloseimas). No entanto, a falta de conhecimento dos cuidadores de crianças a respeito da toxicidade das substâncias parecia não ser uma condição importante associada às ocorrências.

A *American Academy of Pediatrics* já aconselhou algumas medidas para a orientação de pais de crianças pré-escolares: manter carvão ativado em casa, verificar se há plantas e cogumelos tóxicos dentro de casa ou no jardim, armazenar ou descartar produtos químicos domiciliares e medicamentos em locais apropriados, usar EEPC e os adesivos com os telefones dos Centros de Controle de Intoxicação. Entretanto, há estudos que documentam tanto a falta de conhecimentos dos pais em relação às medidas de prevenção quanto à existência de deficiências em sua prática. Mesmo após um evento envolvendo sua criança, eles não parecem estar suficientemente motivados a tomar, por própria iniciativa, medidas que possam prevenir novas ocorrências.

Em uma verdadeira exortação ao médico pediatra para que incorpore em sua rotina de ambulatório orientações à família das crianças em relação à prevenção de acidentes, Rodriguez *et al.* (1991) citaram um estudo que mostrou ser de apenas *três minutos e dezessete segundos* o tempo gasto pelo médico para aconselhar apropriadamente os pais sobre as medidas preventivas.

Com base nas informações acima e no que se conhece a respeito das ocorrências em nosso meio, podem ser considerados os seguintes aspectos, ressaltando-se que nenhuma medida será eficaz se for adotada de forma isolada ou esporádica:

- 1) uso de EEPC – já avaliado e aprovado, é fundamental na prevenção de intoxicações em crianças, porém projetos de lei sobre instituição de EEPC não foram ainda votados no Congresso Nacional;
- 2) orientação da população sobre a toxicidade dos medicamentos – é uma medida essencial que deve ser executada pelos profissionais da área da saúde em todos os níveis de atenção;
- 3) divulgação dos telefones dos CIAT – medida adotada frequentemente pela mídia e órgãos de proteção ao consumidor, mostra um reconhecimento do trabalho realizado por esses centros e facilita o acesso da população às informações em situações de emergência.

4.2. Prevenção das intoxicações intencionais

As intoxicações intencionais que envolvem comportamentos muito complexos – suicídio, uso abusi-

vo de medicamentos e automedicação – constituem grandes desafios para os profissionais envolvidos com ações preventivas. Nesses casos, as medidas que minimizam as consequências (prevenção secundária) fazem parte das estratégias mais utilizadas.

Os psicofármacos são os medicamentos mais frequentes em tentativas de suicídio e uso abusivo. Portanto, as medidas de controle de produção, distribuição, prescrição, dispensação e uso desses fármacos (prevenção primária) devem ser consideradas com seriedade pelos responsáveis pelas várias etapas desse processo.

4.3. Prevenção dos erros de medicação

Os eventos adversos aos medicamentos, definidos como qualquer dano causado ao doente pela intervenção da equipe de saúde com relação ao medicamento, são considerados como um dos principais fatores associados à morbidade e à mortalidade em serviços de saúde. Os danos de causa iatrogênica ocorrem frequentemente em pessoas hospitalizadas, podendo agravar as doenças já existentes ou evoluir com seqüelas.

Os eventos adversos resultantes de erros de medicação podem estar relacionados à prescrição, transcrição, dispensação, administração, monitoramento e uso de medicamento. O erro pode estar relacionado à prática profissional, ao produto ou procedimento, a problemas de comunicação etc., e é potencialmente evitável.

A maioria dos erros de medicação ocorre no estágio de prescrição do medicamento. Assim, a adoção de mecanismos que alertem os médicos, como a prescrição eletrônica associada ou não à revisão por farmacêuticos, permite reduzir os agravos à saúde relacionados com o uso de medicamentos.

5. BIBLIOGRAFIA

- ALKHAWAJAH, A.M.; EFERAJEYA, A.E. The role of pharmacists in patient's education on medication. *Public Health*, v.106, p.231-7, 1992.
- AMARAL, D.A.; COLLARES, C.F. Intoxicações agudas. In: CARVALHO, W.B.; HIRSCHHEIMER, M.R.; MATSUMOTO, T. *Terapia intensiva pediátrica*. 3.ed São Paulo: Editora Atheneu, 2006. v.1, p.1197-1222.
- BASILE, A.C.; ZANINI, A.C. *Dicionário de medicamentos genéricos*. 4.ed. São Roque: IPEX Editora, 2001. 300p.
- BORTOLETTO, M.E. *Tóxicos, civilização e saúde. Contribuição à análise dos Sistemas de Informação Tóxico-Farmacológicas no Brasil*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1993. 136p. (Série Política de Saúde, 12).
- BORTOLETTO, M.E.; BOCHNER, R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.15, n.4, p.859-69, 1999.
- BRAYDEN, R.M.; MacLEAN Jr., W.E.; BONFIGLIO, J.F.; ALTEMEIER, W. Behavioral antecedents of pediatric poisonings. *Clin. Pediatr. (Phila)*, v.32, p.30-35, 1993.
- BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11.ed. New York: McGraw-Hill, 2006. 2021p.
- BUCARETCHI, F.; BARACAT, E.C.E. Exposições tóxicas agudas em crianças: um panorama. *Jornal de Pediatria*, v.81, n.5 (Supl), p.S212-222, 2005.
- BUCARETCHI, F.; DRAGOSAVAC, S.; VIEIRA, R.J. Exposição aguda a derivados imidazolinicos em crianças. *Jornal de Pediatria*, v.79, n.6, p.519-23, 2003.
- COLLEE, G.G.; HANSON, G.C. The management of acute poisoning. *Br. J. Anaesth.*, v.70, p.562-73, 1993.
- COWEN, D.L.; HELFAND, W.H. *Pharmacy: an illustrated history*. New York, Harry N. Abrams, 1990. 272p.
- DIVISION OF INJURY CONTROL; CENTER FOR ENVIRONMENTAL HEALTH AND INJURY CONTROL; CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Childhood injuries in the United States. *Am. J. Dis. Child.*, v.144, p.627-46, 1990.
- ELLENHORN, M.J. Principles of poison management. In: *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, p.3-171, 1997.
- GOLDFRANK, L.R. et al. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8.ed. New York: McGraw-Hill, 2006. 1.981p.
- GREENE, J.W.; CRAFT, L.; FAYEZ, G. Acetaminophen poisoning in infancy. *Am. J. Dis. Child.*, v.137, p.386-7, 1983.
- GROSSMAN, D.C.; RIVARA, F.P. Injury control in childhood. *Pediatric Clin. North Am.*, v.39, p.471-85, 1992.
- HENDERSON, A. et al. Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. *Med. J. Aust.*, v.158, p.28-30, 1993.
- HERNANDEZ, E.M.M. *Centros de Controle de Intoxicação, ações estratégicas para o controle e prevenção das intoxicações em regiões metropolitanas*. 2004. 116 f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- JOHNSON, C. Lesões infligidas versus lesões acidentais. *Clinicas Pediátricas da América do Norte*, v.4, p.861-85, 1990.
- KAUSHAL, R.; BATES, D.W.; LANDRIGAN, C.; McKENNA, K.J.; CLAPP, M.D.; FEDERICO, F.; GOLDMANN, D.A. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*, v.285, n.16, p.2114-20, 2001. (Reprinted). Downloaded from jama.com em 2 de outubro de 2007.
- KAWANO, D.F.; PEREIRA, L.R.L.; UETA, J.M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.42, n.4, p.487-95, out./dez., 2006.
- KRONER, B. A. et al. Poisoning in the elderly: characterization of exposures reported to a poison control center. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v.41, p.842-46, 1993.
- LAI, M.W.; KLEIN-SCHWARTZ, W.; RODGERS, G.C.; ABRAMS, J.Y.; HABER, D.A.; BRONSTEIN, A.C.;

- WRUK, K.M. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poisoning and Exposure Database. *Clinical Toxicology*, v.44, p.803-932, 2006.
- MORELLI, J. Pediatric poisonings: the 10 most prescription drugs. *Am. J. Nurs.*, v.93, p.26-9, 1993.
- O'DONOVAN, F.C. et al. *Self poisoning*: admission to intensive care over a one year period. *Irish M.J.*, v.86, p.64-5, 1993.
- OLSON, K.R., ed. *Poisoning & drug overdose*. 4.ed. New York: McGraw-Hill, 2004. 718p.
- PEGEEEN STEELE, R.N.; SPYKER, D.A. Poisonings. *Pediatric Clin. North Am.*, v.32, p.77-86, 1985.
- RODRIGUEZ, J.; ROSENBERG, M.L. The family physician's role in preventing childhood injuries. *Am. Fam. Physician*, v.44, p.1.620-2, 1991. [Editorial]
- ROSENFELD, S. O uso de medicamentos no Brasil. In: LA-ORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento. Principios gerais*. São Paulo: HUCITEC-ABRASCOS, p.21-41, 1989.
- SIBERT, J.R.; ROUTLEDGE, A. Accidental poisoning in children: can we admit fewer children with safety? *Arch. Dis. Child*, v.66, p.263-6, 1991.
- SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS. *Casos registrados de intoxicação e/ou envenenamento*. Disponível em <http://www.fiocruz.br/sinitox/2004/brasil2004.htm>. Acesso em: 22 de outubro de 2007.
- VALE, J.A. Clinical toxicology. *Postgrad. Med. J.*, v.69, p.19-32, 1993.
- VOTH, E.A.; DUPONT, R.L.; VOTH, H.M. Responsible prescribing of controlled substances. *Am. Fam. Physician*, v.44, p.1.673-8, 1991.
- WALTON, W.W. An evaluation of the Poison Packaging Prevention Act. *Pediatrics*, v.69, p.63-70, 1982.
- WOOLF, A.D.; SAPERSTEIN, A.; FORJUOH, S. Poisoning prevention knowledge and practices of parents after a childhood poisoning incident. *Pediatrics*, v.90, p.867-70, 1992.
- WOOLF, F. A. et al. Pediatric poisoning hazards. *Pediatrics*, v.91, p.1.017, 1993. [Letter].

Antiinflamatórios

Carlos Alberto Tagliati

SUMÁRIO

1. Introdução
2. Derivados do ácido salicílico
 - 2.1. Toxicocinética
 - 2.2. Efeitos gastrintestinais
 - 2.3. Efeitos no sangue
 - 2.4. Efeitos na função plaquetária
 - 2.5. Efeitos renais
 - 2.6. Efeitos hepáticos
 - 2.7. Efeitos na gestação
 - 2.8. Efeitos respiratórios
 - 2.9. Efeitos metabólicos
 - 2.10. Intoxicação, diagnóstico e tratamento
 - 2.11. Síndrome de Reye
 - 2.12. Efeitos uricosúricos
 - 2.13. Hipersensibilidade
 - 2.14. Efeitos irritantes locais
3. Derivado do *p*-aminofenol
 - 3.1. Toxicocinética
 - 3.2. Efeitos tóxicos
4. Derivados pirazolidínicos
5. Derivados do indol
6. Derivados do ácido antranílico
7. Derivados de ácidos arilalcanóicos
8. Derivados da benzotiazina
9. Derivados da sulfonamida
10. Diversos
 - 10.1. Sulindaco
 - 10.2. Ácido niflúmico
 - 10.3. Fentiazaco
 - 10.4. Fembufeno
 - 10.5. Tolmetina
 - 10.6. Sais de ouro
11. Medicamentos usados no tratamento da gota
 - 11.1. Colchicina
 - 11.2. Alopurinol
 - 11.3. Probenecida
12. Bibliografia

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos estudados neste capítulo são empregados na terapêutica com finalidades antiinflamatória, analgésica e antipirética. Entretanto, a predominância de uma dessas ações terapêuticas varia de um fármaco para outro. A utilização desses fármacos na terapia de doenças reumáticas, porém, é relativamente recente. Exceção é feita aos salicilatos, cuja ação no tratamento dessas moléstias é feita desde 1875.

O interesse pela descoberta de produtos naturais ou o desenvolvimento de fármacos que pudessem ser empregados na terapias antiinflamatória foi se tornando maior no decorrer dos anos. Tal situação ocorreu, principalmente, devido à grande incidência dessas moléstias. Desta forma, vários fármacos ou grupo de fármacos foram surgindo e introduzidos na terapêutica. Apesar de apresentarem comprovada ação terapêutica, muitos foram abandonados, em função, principalmente, dos efeitos tóxicos que promoviam.

Atualmente, esses fármacos, classificados como antiinflamatórios não esteróides (AINE), estão entre os mais utilizados no mundo, com mais de 35 disponíveis para uso clínico. Estima-se que são mais de 100 milhões de prescrições/ano, devido, principalmente, ao aumento da expectativa de vida da população, pois estudos demográficos mostram que entre o final do século passado e o início do atual (1980 e 2020), a população mundial total deverá crescer cerca de 80% (passando de 4,4 para 7,8 bilhões). Entretanto, o contingente de idosos será acrescido de 160%, passando de 375 para 975 milhões. Cerca de 80% desse crescimento ocorrerão em países de Terceiro Mundo.

No Brasil, desde 1960 o grupo de indivíduos com mais de 60 anos é o que mais cresce proporcionalmente em relação à população total. Até então, todas as faixas etárias cresciam proporcionalmente, em cerca de 30% a cada década. O crescimento da população mais idosa é preocupante em termos de incidência de doenças, principalmente, as reumáticas.

Apesar de amplamente utilizados, a polêmica sobre a eficácia terapêutica e, principalmente, a toxicidade dos AINE, continua. Alguns estudos observaram que os AINE, quando administrados em doses terapêuticas equivalentes, demonstraram eficácias comparáveis. Isso tem contribuído para que o perfil de segurança desses fármacos seja o principal critério para seleção terapêutica. Assim, o emprego clínico dos AINE é determinado pela relação de eficácia terapêutica e tolerabilidade aos efeitos adversos. Nesse caso, o risco/benefício deve ser levado em consideração no momento da prescrição, principalmente em pacientes com idade superior a 65 anos

e aqueles com histórico prévio de úlceras gástricas e uso concomitante de outros medicamentos como por exemplo, os anticoagulantes.

Os efeitos tóxicos mais comuns nesses pacientes ocorrem, principalmente, no trato gastrointestinal (TGI), nos sistemas hematológico e renal. Esses efeitos decorrem, geralmente, da inibição de prostaglandinas (PG) que estão envolvidas, também, no mecanismo farmacológico dos AINE.

A maior parte dos AINE inibe a atividade da ciclooxigenase-1 (COX-1: constitucional; encontrada nos vasos sanguíneos, estômago e rins) e da ciclooxigenase-2 (COX-2: induzida durante o processo inflamatório pelas citocinas e mediadores da inflamação) e, conseqüentemente, as sínteses das PG e da tromboxana.

Os efeitos indesejáveis provenientes do uso dos AINE devem-se à inibição da COX-1, visto que a COX-2 parece ser a responsável, pelo menos em parte, pela ação farmacológica. Nesse contexto, nos anos de 1990 os esforços concentravam-se na busca de fármacos com atividade específica sobre a isoforma-2, como o meloxicam, o celecoxib e a nabumetona.

No entanto, a partir da descoberta de que o rofecoxib (Vioxx®), inibidor seletivo da COX-2, estava associado com o aumento do risco de reações adversas cardiovasculares, o que culminou com sua retirada do mercado, pelo próprio fabricante, emergiram novas pesquisas buscando entender o potencial tóxico dos AINE, pois essa situação criou controvérsia em relação à segurança desse grupo de fármacos. Certo, porém, é que portadores de doenças cardiovasculares passaram também a ser considerados pacientes de grupos especiais na terapia de AINE, além dos citados, anteriormente.

Efeitos no trato gastrointestinal. Dos efeitos tóxicos conhecidos, os mais freqüentemente observados ocorrem no trato digestivo, representando um dos maiores problemas de saúde na prática clínica. Incluem dispepsia moderada, reações gastrointestinais como hemorragia, perfusão e outros efeitos que têm levado à morte pacientes portadores de patologias inflamatórias.

No desenvolvimento de uma dessas patologias, a osteoartrite, ocorre, normalmente, aumento de produção de PG e leucotrienos a partir de ácido araquidônico. Esses produtos são responsáveis por danos nas articulações, dor e inflamação. Como visto, anteriormente, a COX-1 e a COX-2 são as responsáveis pela produção de PG. A inibição dessas enzimas pelos AINE e inibidores seletivos da COX-2 reduzem os níveis de PG resultando na redução da dor e da

inflamação. Porém, essa inibição pode causar um processo alternativo na via do ácido araquidônico com aumento da produção de 5-lipoxigenase, resultando no aumento da produção de pró-inflamatórios e leucotrienos gastrotóxicos.

As lesões gástricas atingem cerca de 15 a 30% dos pacientes que usam AINE regularmente, representando um aumento de 10 a 30 vezes do desenvolvimento desse sintoma em relação à população em geral. Sintomas de dispepsia ocorrem em cerca de 10 a 60% dos usuários desse grupo de fármacos, fazendo com que 5 a 15% dos portadores de artrite reumatóide abandonem a terapia. Lesões endoscópicas assintomáticas são observadas em 20 a 80% dos pacientes, dependendo da característica da população.

O risco de úlcera sintomática, úlcera hemorrágica, úlcera profunda, que pode ocasionar peritonite e morte, em função de complicações, é multiplicada por 4 em pacientes tratados com AINE. Os pacientes considerados de alto risco para o desenvolvimento de efeitos adversos no TGI incluem idosos com mais de 60 anos (a severidade da úlcera aumenta com a idade), pacientes com história de úlcera péptica, dispepsia com uso dos AINE, fumantes, consumidores de álcool, uso prolongado de AINE em altas doses, associação de AINE com corticóide ou aspirina ou anticoagulantes e doenças severas concomitantes. Entre pacientes com úlcera sintomática induzidas por AINE, 81% não apresentam fatores de risco. Somente nos Estados Unidos ocorrem cerca de 76 mil internações/ano decorrentes de gastropatias, sendo que a mortalidade de pacientes hospitalizados varia de 5 a 10%.

O papel da *Helicobacter pylori* na úlcera induzida pelos AINE é controverso, não havendo evidências, no entanto, de que haja ação sinérgica entre esses fatores de risco. Sabe-se, porém, que aumenta o risco de infecção do TGI superior em usuários de AINE de duas a quatro vezes, sugerindo que pacientes sob essa terapia devem ser testados para *H. pylori*. Está claro, também, que os mecanismos para a formação dessa patologia são diferentes, enquanto a *H. pylori* causa úlcera em quadro de inflamação crônica, os AINE induzem na ausência da inflamação.

A lesão gástrica pode ser provocada por dois mecanismos diferentes: (i) irritação local, após administração oral, devido à difusão retrógrada do ácido para a mucosa gástrica e conseqüente lesão tecidual; (ii) inibição das PG gástricas principalmente a PGE₂ e a prostaciclina (PGI₂), que desempenham papel protetor da mucosa gástrica. Esses eicosanóides inibem a secreção ácida gástrica, aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa e estimulam a secreção do muco citoprotetor do intestino.

Apesar do efeito gastrotóxico, o intestino é o local mais comum para toxicidade dos AINE, sendo que 70% dos consumidores regulares desses medicamentos estão propensos a desenvolver enteropatia e inflamação intestinal com perda de sangue e proteínas e, após interrupção da terapia, a inflamação pode persistir por mais de 16 meses. A enteropatia decorre de um processo envolvendo toxicidade direta na mucosa, dano mitocondrial, quebra da integridade intercelular, recirculação entero-hepática e ativação neutrófila. A sua forma assintomática, causada por AINE não-salicilato, principalmente na parte distal do intestino, é caracterizada pelo aumento da permeabilidade intestinal e inflamação moderada da mucosa.

Numerosas estratégias foram utilizadas para reduzir o efeito na mucosa com o desenvolvimento de pró-drogas, administração de dose única diária (fármacos com meia-vida plasmática longa), cobertura entérica, formulações de liberação controlada e incorporação do óxido nítrico (NO) na molécula do AINE, visto que o mesmo pode neutralizar o efeito da supressão da COX, mantendo o fluxo sanguíneo e prevenindo a adesão de leucócitos.

Apesar dessas tentativas, nenhuma resolveu as complicações gastrointestinais provocadas pelos AINE. Assim, o principal objetivo clínico é diminuir a gastrotoxicidade dos AINE, reduzindo a morbidade e a mortalidade, mantendo a eficácia farmacológica dos mesmos.

Efeitos no sistema cardiovascular. Com a descoberta dos inibidores seletivos da COX-2, os problemas dos AINE sobre o TGI pareciam estar significativamente reduzidos. Porém, a constatação de que os mesmos, apesar de estarem associados com menor risco de toxicidade no TGI, apresentavam menor produção de leucócitos inflamatórios com propriedades aterotrombóticas. Os fatores responsáveis pelo risco cardiovascular associados à ingestão de AINE, seletivos ou não, incluindo o risco trombótico, não estão claramente identificados. Apesar do aumento da pressão arterial no uso dos seletivos da COX-2, os AINE convencionais também podem promover esse efeito.

Efeitos no sistema hematológico. A COX-1 e a COX-2 catalisam a formação de eicosanóides protrombóticos e anti-trombóticos, respectivamente, com diferentes modelos de inibição dessas isoformas. No entanto, a relação entre a inibição farmacológica desses eicosanóides vasoativos e a trombofilaxia ou trombogenicidade exibida pelos AINE ainda não está clara.

Sabe-se, porém, que os AINE podem provocar uma série de discrasias sangüneas, principalmente a agranulocitose e a anemia aplástica. Cerca de 10% dos casos que desenvolvem agranulocitose são fatais, sendo que a fatalidade aumenta para 40% na anemia aplástica. Pacientes com terapia dos AINE simultânea a de anticoagulantes e aqueles com deficiência nos fatores de coagulação são, também, considerados de alto risco, devido à ação sobre a função plaquetária.

Além disso, os pacientes sob terapia com AINE podem, eventualmente, desenvolver anemia em função do sangramento proveniente de perfurações gastrintestinais ou exacerbar esse quadro clínico em caso de existência anterior ao uso dos AINE. Pode haver também prejuízo na absorção da vitamina B12 e da bile, contribuindo ainda mais para a morbidade.

Efeitos nos rins. Embora a nefrotoxicidade induzida pelos AINE seja bem documentada, o exato mecanismo não está claro. Entretanto, as teorias colocam como fator principal a inibição da COX e subsequentes perturbações de suas ações nos rins. Um dos mecanismos sugere que degradação metabólica do ácido araquidônico e seus metabólitos ativos é crucial para manutenção do mecanismo homeostático renal, assim, seu acúmulo poderia comprometer o sistema. Além disso, os metabólitos da COX-2 está implicada na mediação da liberação da renina, regulação da excreção de sódio e manutenção do fluxo sangüíneo renal. A inibição da COX-2 pode causar edema e modesta elevação na pressão sangüínea em alguns pacientes. Os inibidores da COX-2 podem também exacerbar hipertensão pré-existentes ou interferir com anti-hipertensivos. Assim, cuidados devem ser tomados quando inibidores seletivos da COX-2 são prescritos, especialmente em pacientes de alto risco.

No sistema renal, os AINE podem provocar toxicidade aguda, síndrome nefrótica ou necrose papilar, principalmente em adultos com idade entre 30 e 70 anos. Cerca de 20% dos pacientes sob essa terapia podem apresentar tais anormalidades, sendo, porém, mais comum em mulheres, e de 1 a 5% desenvolvem síndrome nefrótica que justifique intervenção clínica. A isquemia aguda pode ocorrer em horas após doses iniciais dos AINE em pessoas susceptíveis, sendo, porém, reversível se for prontamente diagnosticada e a suspensão da terapia. No entanto, danos permanentes são registrados com maior frequência em pacientes que fazem uso excessivo de misturas de analgésicos, principalmente aquelas contendo fenacetina, por alguns meses ou anos.

Efeitos no equilíbrio hidreletrolítico. Os AINE podem afetar o equilíbrio de sódio, cloreto, potássio

e água, na maior parte das vezes de forma transitória. Contudo, não mais que 5% desses pacientes desenvolvem edema clinicamente detectável. Esse desequilíbrio hidreletrolítico pode interferir, ainda, com a terapia anti-hipertensiva, resultando numa falência do tratamento.

Efeitos no fígado. A hepatotoxicidade é, atualmente, um dos maiores problemas causados pelo uso de medicamentos, pois cerca de 50% desse efeito decorre em função do consumo de drogas terapêuticas. Antiinflamatórios e analgésicos estão entre os fármacos com maior possibilidade de promover hepatotoxicidade. Esse fato, deve-se principalmente ao uso indiscriminado e vendas sem controle. A hepatotoxicidade caracteriza-se, normalmente, pela elevação de uma ou mais funções hepáticas que são quase sempre reversíveis com a suspensão da terapia. Os estudos indicam que mulheres com mais de 50 anos têm maior possibilidade de desenvolver hepatotoxicidade.

O mecanismo de injúria hepática é variado, podendo ocorrer devido a um efeito idiossincrático em função de uma hipersensibilidade que se manifesta, geralmente, nas primeiras 4 a 6 semanas da terapia ou pelo efeito de um metabólito, como no caso do paracetamol. Também a nimesulida e o diclofenaco têm sido apontados como hepatotóxicos em potencial.

Efeitos psiquiátricos. O uso de AINE tem sido associado a sintomas psiquiátricos como alterações na cognição, no humor e até mesmo precipitação ou exacerbação de problemas pré-existentes. Uma possível explicação para esses efeitos seria modulação da neurotransmissão central pelas PG e também pela COX-2, particularmente.

Pacientes em situações de risco. Pacientes com insuficiência renal, usuários de álcool e pacientes idosos representam o grupo de risco para desenvolvimento de hepatotoxicidade sob terapia com altas doses de AINE.

O risco desses fármacos durante a gravidez e a lactação também tem sido colocado em discussão, sendo alvo de diversos estudos. A COX-2 está envolvida no desenvolvimento de diversos órgãos e sua inibição pode levar a vários defeitos congênitos em neonatos. Aconselha-se evitar o uso de AINE e inibidores da COX-2 no primeiro trimestre, assim como nas últimas 6 a 8 semanas antes do nascimento. No caso da lactação, o uso desses fármacos tem se mostrado compatível, embora haja risco de icterícia.

Dessa forma, é aconselhável a monitorização de pacientes, a fim de que tais efeitos sejam detectados

tão logo se manifestem. No TGI, o controle pode ser feito através da determinação de sangue oculto nas fezes e da endoscopia do TGI superior. Para a função plaquetária pode-se determinar o tempo de sangramento, enquanto para os rins, indica-se a avaliação dos níveis de creatinina, sódio, potássio, uréia e albuminúria.

2. DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO

2.1. Toxicocinética

Após administração por via oral, a absorção dos salicilatos ocorre, principalmente, na parte superior do intestino delgado. O pico de concentração plasmática é atingido em cerca de 30 minutos a 2 horas. Os salicilatos são distribuídos para quase todos os

tecidos e líquidos do organismo. De 80 a 90% ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Em casos de hipoalbuminemia ou no emprego de fármacos como penicilina e fenitoína, que competem com os salicilatos por sítios de ligação à albumina, ocorre um aumento da concentração de fármaco livre no plasma, podendo desenvolver um quadro de intoxicação.

A biotransformação é realizada pelas esterases presentes no plasma e em vários tecidos e pelas enzimas dos retículos endoplasmáticos hepáticos e mitocondriais. A principal via de biotransformação é a formação do ácido salicílico (conjugação com a glicina), seguida pelo salicilglicurônico fenólico. Estes processos são saturáveis e se caracterizam pela cinética de Michaelis-Menten, sendo que os demais seguem uma cinética de primeira ordem (Figura 1).



Figura 1. Vias metabólicas do AAS.

A principal via de excreção é a urinária e os principais produtos de biotransformação são ácido salicílico livre (10%), ácido salicílico (75%), salicilglicuronato fenólico (10%), salicilglicuronato acílico (5%) ácido gentísico e ácido gentisúrico (<1%). A excreção do salicilato é dependente do pH e da dose. Pode atingir cerca de 80% do salicilato livre em urina alcalina (pH 8,0) e 10% em urina ácida (pH 4,0), enquanto um aumento da dose de ácido acetilsalicílico (AAS) acarreta maior excreção do ácido salicílico livre.

A cinética dos salicilatos é, também, dependente da dose. Enquanto sua meia-vida plasmática é de 2 a 3 horas em doses baixas, em altas doses esta pode atingir cerca de 15 a 30 horas, pois o fígado tem a capacidade limitada para formar o ácido salicílico, principal produto de biotransformação.

A ligação às proteínas plasmáticas mostra, também, uma grande variação. Em concentrações até 100 g/mL a ligação é de cerca de 90% e em concen-

trações acima de 400 g/mL esta diminui para cerca de 50%. Foi demonstrado que um aumento de 4 vezes na dose de AAS promove uma elevação de 10 vezes na concentração plasmática total e 30 vezes na fração livre.

2.2. Efeitos gastrintestinais

O efeito adverso do AAS que surge com maior frequência é a irritação gástrica. Esse efeito está relacionado com a ação direta sobre a mucosa e com a inibição da síntese de prostaglandinas gástricas, em especial a PGE2 e a prostaciclina (PGI2), que modulam a secreção gástrica e promovem a secreção de um muco citoprotetor pelo intestino. A inibição da síntese dessas PG pode tornar o estômago mais susceptível à lesão.

Em doses de 1 a 3 g/dia, induz sangramento em cerca de 70% dos pacientes saudáveis. A ingestão de 4 a 5 g/dia leva à perda de 3 a 8 ml diários de sangue

pelas fezes. Estudos epidemiológicos mostram que pacientes que utilizam 15 ou mais comprimidos por semana podem sofrer sangramento gastrointestinal ou ulceração gástrica.

O sangramento gástrico induzido pelos salicilatos é indolor e pode levar à anemia ferropriva. Os pacientes podem apresentar, ainda, náuseas, vômitos e dispepsia.

2.3. Efeitos no sangue

Podem surgir algumas discrasias sanguíneas como anemia aplástica, trombocitopenia, pancitopenia e agranulocitose. A mortalidade em pacientes com agranulocitose, sob terapia com aspirina, é de cerca de 50%. Alguns apresentam quadro hipoglicêmico, provavelmente devido à supressão da liberação de ácidos graxos dos tecidos adiposos. Tais efeitos não são comuns em pacientes com hemodinâmica normal.

A hiperglicemia e a glicosúria levam ao agravamento do quadro de intoxicação.

2.4. Efeitos na função plaquetária

Doses de 80 mg/dia de AAS são suficientes para inativar a tromboxana $A_2(TXA_2)$, um poderoso vasoconstritor e agregante de plaquetas, aumentando o tempo de sangramento. Além disso, o AAS é capaz de inibir a produção da PGI_2 , um vasodilatador e antiagregante plaquetário. A produção de PGI_2 volta ao normal em poucas horas, enquanto a produção de TXA_2 ainda se encontra inibida.

A dose de AAS necessária para inibir a síntese de TXA_2 é 10 vezes menor do que a necessária para inativar a formação de PGI_2 . Por esse motivo, baixas doses de AAS são empregadas na terapia antitrombótica preventiva. Com o emprego de altas doses foram relatados casos de hipoprotrombinemia. Dessa forma, deve-se tomar cuidado com pacientes sob terapia de anticoagulantes ou deficientes de fatores de coagulação, pois pode haver sangramento, principalmente a nível gástrico.

Pacientes com deficiência da Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G-6-PD) podem apresentar anemia hemolítica, pois esta enzima atua na biotransformação do AAS. Estudos demonstram que em pessoas saudáveis, o uso prolongado de AAS tende a aumentar ligeiramente o risco de hemorragia cerebral.

2.5. Efeitos renais

No decréscimo transitório da função renal há o envolvimento da PGE_2 e PGI_2 que são importantes na

auto-regulação do fluxo sanguíneo renal, ação pouco significativa em pessoas hemodinamicamente normais. Este efeito ocorre em condições de estresse circulatório, como acontece na falha cardíaca, na cirrose hepática com ascite e na síndrome nefrótica. A inibição das PG pode levar à exacerbação da falha renal, algumas vezes em grau acentuado, nos casos citados e em idosos, devido à diminuição significativa da função renal e da grande incidência de artrite reumatóide, cerca de 3,5 vezes maior em relação aos jovens.

Embora tenham sido relatados casos de necrose papilar em pacientes sob terapia com o AAS ou combinado com outros AINE, existe pouca evidência de nefrotoxicidade em doses terapêuticas.

Além desses efeitos hemodinâmicos nos rins, os fármacos semelhantes ao AAS promovem retenção de sal e água. Isso pode gerar edema em alguns pacientes e redução da eficácia de esquemas anti-hipertensivos. Observou-se ainda a presença de patologias no trato urinário, que devem ser prontamente tratadas, e artrite reumatóide juvenil, em crianças com hematúria leve e cilindros epiteliais celulares. Todos os AINE apresentam um potencial nefrotóxico, porém são raros os casos em que esses efeitos são significantes, em pacientes com artrite reumatóide.

2.6. Efeitos hepáticos

São vários os casos de hepatotoxicidade provocados pelo AAS, sendo a maioria em crianças e adultos jovens, portadores de artrite reumatóide juvenil. Cerca de 50% desses pacientes apresentam algum tipo de dano hepático, sendo que as mulheres são mais susceptíveis.

No fígado, a principal indicação de lesão é o aumento da atividade da transaminase plasmática. Os valores se normalizam em uma semana, com a interrupção do tratamento, ou num período de semanas a meses, para a maioria dos pacientes, mesmo sob terapia, não sendo necessária a sua suspensão.

Cerca de 5% dos pacientes apresentam ainda hepatomegalia, anorexia e náusea e, às vezes, icterícia. Nesses casos recomenda-se a suspensão da terapia. Deve ser evitada, também, em crianças com hiperbilirrubinemia, devido ao risco de kernicterus como resultado do deslocamento da bilirrubina da albumina plasmática. Em pacientes com hipoalbuminemia menor que 3,5 g/100 ml, a dosagem da transaminase glutâmico oxalacética (TGO) é aconselhável, especialmente quando a concentração de salicilato sérico é maior que 15 mg/100 mL. No leite materno, a concentração de salicilato é 1,5 vezes maior do que no sangue.

2.7. Efeitos na gestação

O AAS pode prolongar o tempo de gravidez, retardando o parto de 3 a 10 dias. Seu uso deve ser evitado no último trimestre desse período, principalmente nos 5 dias anteriores ao parto. Esse efeito se deve à inibição das PG das séries E e F que são poderosos agentes uterotrópicos. Além disso, devido ao efeito antiplaquetário, há aumento do sangramento pós-parto e neonatal.

Alguns estudos em animais demonstram efeitos teratogênicos, mas não há comprovação de risco significativo para humanos.

2.8. Efeitos respiratórios

Os salicilatos estimulam direta e indiretamente a respiração. Doses terapêuticas promovem o desacoplamento da fosforilação oxidativa, induzindo, desta forma, o consumo de O_2 e a produção de CO_2 que estimula a respiração. No entanto, a ventilação alveolar também aumenta e equilibra a produção de CO_2 e a tensão de CO_2 plasmático (pCO_2) não se altera. Porém, se o centro respiratório estiver deprimido por fármacos, como barbitúricos e morfina, pode haver instalação de acidose respiratória, por não haver eliminação adequada de CO_2 .

No estímulo direto sobre o centro respiratório medular, os salicilatos promovem um aumento da ventilação pulmonar (hiperventilação), caracterizado pelo aumento da profundidade (hiperpnéia) e frequência (taquipnéia) da respiração. Como consequência, há uma queda do nível plasmático de CO_2 em relação ao O_2 , devido à maior permeabilidade alveolo-capilar do CO_2 , ocasionando aumento do pH sanguíneo e produção de alcalose respiratória.

A compensação da alcalose respiratória é obtida pelo aumento da excreção renal do bicarbonato, além de sódio e potássio. Com a diminuição do bicarbonato, o pH sanguíneo volta ao normal. Esse estágio é muitas vezes observado em adultos sob terapia intensiva e só se acentua em cerca de 1% desses pacientes quando utilizam doses elevadas, não progredindo em adultos e crianças acima de 4 anos com doses moderadas. Em pacientes idosos, um quadro clínico de alcalose respiratória e acidose metabólica com pH de normal a levemente ácido é uma indicação de intoxicação, de moderada à severa. Em lactentes e crianças pode não ser observada a fase de alcalose respiratória, pois dificilmente é vista com precocidade quando estão intoxicados.

Um efeito depressor aparece na medula após o emprego de doses elevadas ou uso prolongado de sa-

licilatos. Nesses casos, a produção de CO_2 ultrapassa sua excreção alveolar, devido à depressão direta da respiração pelos salicilatos, aumentando o pCO_2 plasmático e diminuindo o pH sanguíneo. Como a concentração de bicarbonato plasmático se encontra diminuída, ocorre a instalação da acidose respiratória descompensada.

2.9. Efeitos metabólicos

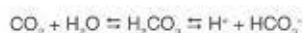
Juntamente com a acidose respiratória ocorre, porém, uma acidose metabólica. Esta é decorrente de 3 processos, resultantes do desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial, da inibição de enzimas do ciclo de Krebs e do metabolismo de aminoácidos.

No processo da fosforilação oxidativa (oxidação aeróbica completa) são liberadas 36 moléculas de ATP e, em condições anaeróbicas, somente 3 moléculas. Apesar da continuidade do transporte eletrônico, não ocorre a fosforilação do ADP e ATP e o pouco da energia acumulada da ATP é liberada sob forma de calor (hipertermia).

Essa perda leva o organismo a utilizar a via glicolítica, o que provoca o acúmulo de ácidos láctico e pirúvico. Quando o estoque de glicose é depletado ocorre liberação de epinefrina, que estimula a atividade da G-6-PD. Isso leva ao aumento da mobilização de glicose do fígado, resultando em hiperglicemia e glicosúria. Como os tecidos utilizam esta glicose, pode haver, também, uma hipoglicemia. Tal situação é verificada com frequência no salicilismo, intoxicação leve, consequência de uso contínuo de AAS em altas doses, ou em estágio avançado de intoxicação aguda.

Ocorre um aumento da produção de corpos cetônicos ácidos devido ao maior metabolismo de gorduras. Este efeito é acrescido ao da inibição do ciclo de Krebs e do metabolismo de aminoácidos que promove, como consequência, um acúmulo de ácidos orgânicos, ocasionando acidose metabólica, refletida pelo decréscimo do pH plasmático.

Os adultos raramente apresentam acidose metabólica, pois a alcalose respiratória é normalmente compensada. Crianças, principalmente menores de 1 ano de idade, são bastante susceptíveis a esta situação. Os mecanismos idade-dependente que explicam as diferenças no metabolismo ácido-básico ainda não estão totalmente compreendidos. Supõe-se que crianças menores apresentem maior excreção do sistema-tampão e, ainda, uma capacidade reduzida de ligação dos salicilatos às proteínas plasmáticas, aumentando assim, a concentração do fármaco livre.



Aplicando-se a equação de Handerson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$

Substituindo H_2CO_3 por pCO_2 na equação,

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2}$$

Hiperventilação ($\downarrow \downarrow \text{CO}_2$)

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2} \quad \text{ALCALOSE RESPIRATÓRIA}$$

Ocorre excreção renal de bicarbonato e pH volta ao normal,

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2} \quad \text{ALCALOSE RESPIRATÓRIA COMPENSADA}$$

Doses elevadas ou uso prolongado ($\downarrow \downarrow \text{CO}_2$)

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2} \quad \text{ALCALOSE RESPIRATÓRIA DESCOMPENSADA}$$

Figura 2. Carbonato e equilíbrio ácido-base.

O que ocorre na realidade, na intoxicação pelos salicilatos é uma combinação de acidose respiratória e acidose metabólica. Esta combinação gera distúrbios ácido-básicos, promovendo modificações no equilíbrio hidreletrolítico, com diminuição da concentração de pCO_2 , que acarreta menor reabsorção tubular renal de bicarbonato, além do aumento de excreção de sódio, potássio e água. A perda da água ocorre, também, na hiperventilação através dos pulmões e na sudorese induzida pelos salicilatos, surgindo, dessa forma, o quadro de desidratação.

2.10. Intoxicação, diagnóstico e tratamento

As doses fatais variam de acordo com a preparação dos salicilatos. Foram descritos óbitos em adultos com doses de 10 a 30 g de salicilato de sódio ou AAS, sendo, porém, relatados alguns casos em que o emprego de doses maiores não provocou a morte do paciente. A morte geralmente ocorre por acentuada depressão do SNC e está relacionada à paralisia respiratória central ou colapso cardiovascular.

Para o diagnóstico e o tratamento da intoxicação aguda é importante estabelecer a correlação entre a concentração de salicilato no soro e o tempo. Se 12

horas após a ingestão de salicilato a concentração sérica do mesmo for de 25 mg%, o paciente, provavelmente, apresenta um quadro clínico assintomático. No entanto, se essa mesma concentração for determinada cerca de 24 a 36 horas após a ingestão, o quadro é caracterizado como intoxicação branda a moderada. Essa avaliação, porém, só é válida se feita 6 horas após a ingestão desse fármaco. Com base nos resultados laboratoriais pode-se determinar a necessidade da implantação da conduta terapêutica.

Embora quadros de intoxicação aguda decorrentes de dose excessiva sejam clinicamente similares aos de salicilismo crônico, as concentrações séricas de salicilatos são diferentes. As concentrações de 25 a 35 mg% ou mais podem ser associadas à intoxicação aguda, enquanto o salicilismo crônico pode ocorrer em concentrações de 10 a 15 mg%. Desta forma, vemos que o nomograma de Done não tem aplicação para o salicilismo crônico.

Entretanto, quando se suspeita do uso de altas doses, deve-se iniciar o tratamento sem esperar o resultado laboratorial. O tratamento consta de emese para crianças e lavagem gástrica para adultos, carvão ativado para prevenir absorção, aumento do pH urinário (bicarbonato) e hidratação. Em casos graves

deve-se proceder a hemodiálise ou hemoperfusão acrescida de vitamina K.

2.11. Síndrome de Reye

Doença rara e frequentemente fatal em crianças, é caracterizada por falência hepática e encefalopatia, ocorrendo sempre após alguma virose, principalmente o vírus da influenza. Após algumas observações, foi proposto que o AAS e a doença viral possam atuar no sentido de lesar as mitocôndrias, talvez preferencialmente em indivíduos geneticamente predispostos. Desta forma, os salicilatos em crianças com catapora ou *influenza* são contra-indicados, pois dados epidemiológicos mostram ligação entre o uso do AAS em estados febris e o desenvolvimento fatal da síndrome de Reye.

2.12. Efeitos uricosúricos

O efeito do salicilato sobre a excreção de ácido úrico depende da dose. Enquanto baixas doses (1 a 2 g/dia) podem reduzir a excreção do urato e elevar suas concentrações plasmáticas, doses intermediárias, em geral, não alteram essa excreção. No entanto, doses maiores (acima de 5 g/dia) induzem uricosúria

e reduzem níveis plasmáticos de urato. Doses altas, a longo prazo, promovem desaparecimento de tofos gotosos, porém, poucos pacientes toleram tais doses por longo prazo.

2.13. Hipersensibilidade

Este efeito se manifesta em cerca de 4% dos pacientes, sob forma variada, desde simples rinite, urticária e asma brônquica, até edema laringeo com broncoconstrição, eosinofilia, hipotensão, choque, perda da consciência e colapso vasomotor total. O mecanismo não está comprovado, mas parece que, em determinados pacientes, a aspirina, ao inibir o metabolismo do ácido araquidônico via ciclooxigenase, possa causar uma preferência pela via lipoxigenase (Figura 3). Isso resulta em aumento da produção de leucotrienos, cuja atividade anafilática pode precipitar um broncoespasmo. Determinados pacientes, especialmente asmáticos, exibem notável sensibilidade ao AAS. Alguns não toleram sequer doses terapêuticas. Além disso, a intolerância aguda pode se desenvolver em pacientes que utilizam este fármaco por alguns anos sem apresentar qualquer reação. As mulheres são mais sensíveis ao uso desse fármaco.



Figura 3. Metabolismo do ácido araquidônico via ciclooxigenase.

2.14. Efeitos irritantes locais

O ácido salicílico é potencialmente irritante da pele e mucosa, promovendo a destruição de células epiteliais, sendo, por isso, empregado no tratamento de verrugas, calos, micoses etc. Os sais de ácido salicílico são inócuos à pele íntegra, porém, quando o ácido é liberado no estômago, pode provocar irritação da mucosa gástrica. O salicilato de metila, conhecido como essência de *Wintergreen*, é irritante

para a pele e mucosas, sendo seu uso restrito a aplicações tópicas.

3. DERIVADO DO P-AMINOFENOL

3.1. Toxicocinética

O paracetamol é rápida e quase completamente absorvido no trato digestivo. O pico de concentração plasmática ocorre entre 15 minutos e 2 horas, depen-

dendo da formulação, e a meia-vida plasmática é de cerca de 2 a 3 horas, após doses terapêuticas. Em doses tóxicas ocorre uma diminuição da *clearance*, e a meia-vida plasmática pode aumentar até para 4 horas.

Distribui-se por quase todos os líquidos corporais, atingindo uma biodisponibilidade de cerca de 80% nas doses de 5 a 20 mg/kg. Sua ligação às proteínas plasmáticas é variável. Em concentrações de

até 60 µg/ml, o fármaco não se liga às proteínas plasmáticas. Em casos de intoxicação aguda, a ligação pode variar de 8 a 50%.

Em doses terapêuticas, cerca de 55 a 60% da dose são conjugados com o ácido glicurônico, 30 a 35% com o ácido sulfúrico, 3% com a cisteína e 4% com o ácido mercaptúrico, além de pequena quantidade de metabólitos hidroxilados e acetilados (Figura 4).



Figura 4. Biotransformação do paracetamol em relação à hepatotoxicidade.

3.2. Efeitos tóxicos

O paracetamol foi recomendado no início dos anos de 1990 como fármaco de primeira escolha para osteoartrite, porém, estudos subsequentes mostraram que o paracetamol tem significativo perfil gastrotóxico. Além disso, possui forte ação antipirética, ação analgésica média e fraca ação antiinflamatória. Nas doses terapêuticas usuais é bem tolerado, ocorrendo, esporadicamente, erupção cutânea e outras reações alérgicas.

Intoxicações fatais pelo paracetamol nas doses terapêuticas são pouco prováveis. O pequeno número de casos relatados foi de pacientes alcoólicos crônicos. Alguns relatos referentes à discrasia sanguínea como pancytopenia, agranulocitose e trombocitopenia foram descritos, sendo, porém reversíveis.

O efeito adverso mais grave é a necrose hepática fatal, que ocorre após superdose de paracetamol. Nos adultos, a hepatotoxicidade pode ocorrer após a ingestão de uma dose única de 10 a 15 g (150 a 250 mg/kg) de paracetamol, sendo doses de 20 a 25 g ou mais, potencialmente fatais. Alguns relatos demonstram, no entanto, que crianças, na faixa de 9 a 12 anos, apresentam menor incidência de hepatotoxicidade do que adultos em doses similares.

Os sintomas que aparecem durante os dois primeiros dias de intoxicação aguda podem não refletir a gravidade potencial dela. Nas primeiras 24 horas ocorrem náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal, que podem persistir por uma semana ou mais.

A manifestação de lesão hepática surge 2 a 4 dias após a ingestão de doses tóxicas. A princípio, as tran-

saminases plasmáticas se elevam (maior que 1.000 µ/L-L-1), as concentrações de bilirrubina plasmáticas podem aumentar e o tempo de protrombina se prolonga. A determinação desses parâmetros pode auxiliar o diagnóstico. Há necessidade emergencial, porém, na determinação da concentração de paracetamol no plasma, para que se possa avaliar a severidade da intoxicação e a necessidade de aplicar a terapia específica. Isto porque cerca de 10% dos pacientes intoxicados não submetidos ao tratamento específico podem desenvolver insuficiência hepática, com 10 a 20% evoluindo para encefalopatia, coma e morte por insuficiência hepática fatal. Além disso, cerca de 1% dos pacientes intoxicados desenvolve falência hepática fulminante, sendo normalmente fatal. Nos casos não fatais, essas lesões são reversíveis em algumas semanas ou meses.

O paracetamol desenvolve lesão hepática, através de seu metabólito intermediário, resultante da biotransformação hepática. Na biotransformação desse fármaco, uma pequena parte da dose, após N-hidroxilação mediada pelo citocromo P-450, dá origem ao N-acetil-benzoquinonaimina, que é altamente reativo. Normalmente, este metabólito reage com o grupamento sulfidril da glutatona e é excretado como mercapturato. No entanto, após o uso de altas doses de paracetamol, ocorre saturação nas reações de conjugação com ácido glicurônico e sulfato, fazendo com que este metabólito, ao consumir cerca de 70% de glutatona hepática, possa reagir com as proteínas hepáticas, através de ligação covalente, levando à necrose hepática.

O paracetamol e a fenacetina exercem ação nefrotóxica aguda, além de provocar hipoglicemia que pode levar ao coma. A ação nefrotóxica foi descrita mesmo na ausência de hepatotoxicidade severa, sendo, porém, mais rara. Não se conhece exatamente o mecanismo de ação, mas parece ser similar ao que ocorre no fígado.

O diagnóstico precoce é de grande importância no tratamento de pacientes intoxicados pelo paracetamol. O método mais utilizado é o emprego do nomograma de Rumack-Matthew (Figura 5) que avalia conjuntamente a concentração de paracetamol e o tempo após ingestão desse fármaco.

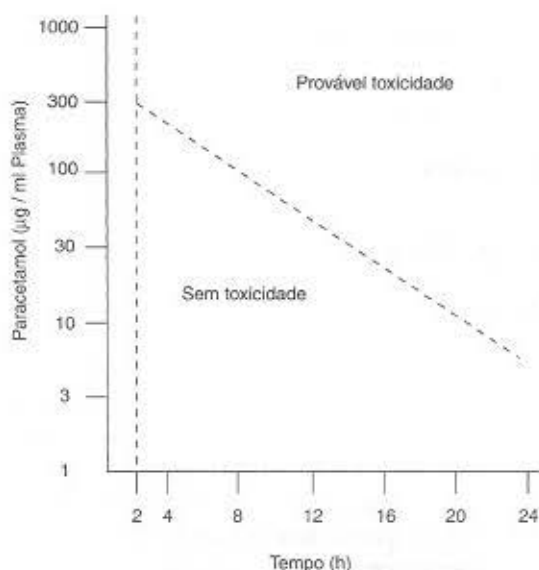


Figura 5. Monograma de RUMACK-MATTHEW para avaliação da intoxicação por paracetamol.

Quando houver história sugestiva do uso de doses excessivas, o tratamento deve ser iniciado mesmo antes da comprovação pelos resultados laboratoriais. Deve-se proceder a lavagem gástrica, no máximo 4 horas após a ingestão do fármaco, sem administrar carvão ativado, pois este pode adsorver o antídoto, N-acetilcisteína, reduzindo sua eficácia. A diálise por um período de 3 horas também é recomendada, pois ela retira cerca de 58% dos metabólitos da dose administrada.

A gravidade da lesão hepática pode ser observada pela meia-vida plasmática do paracetamol, que é de cerca de 2 a 3 horas, em doses terapêuticas. Quando esta for maior que 4 horas, é sinal de necrose hepática e, sendo superior a 12 horas, sugere coma hepático.

Para o tratamento da intoxicação por paracetamol, podem ser empregadas a N-acetilcisteína, a cis-

teamina ou a metionina. Estas duas últimas apresentam efeitos adversos como náusea, vômitos e dores abdominais, que limitam seu uso.

A administração via oral de N-acetilcisteína, composto sulfidrilado que estimula a síntese hepática da glutatona, é o tratamento de escolha. O tratamento deve ser iniciado no máximo 8 a 10 horas após a ingestão, sendo praticamente ineficiente após 5 horas.

4. DERIVADOS PIRAZOLIDÍNICOS

A fenazona (antipirina) foi o primeiro representante deste grupo, introduzido na terapia em 1884, como analgésico e antipirético.

Após alguns anos foram sintetizados diversos derivados, sendo os mais importantes o metamizol (dipirona), aminofenazona (aminopirina), fenilbutazona, oxifembutazona e sulfipirazona.

A incidência de efeitos adversos no trato gastrintestinal e discrasias sangüíneas limita o uso desses fármacos na terapêutica. A complexação com certos metais como o cobre, reduz a incidência de efeitos adversos no trato digestivo, sem alterar significativamente a sua eficiência.

O emprego da fenazona, assim como da aminopirina, foi restrito após a descoberta do desenvolvimento de agranulocitose fatal, além do aparecimento de erupções e reações cutâneas. Tais reações podem ocorrer em indivíduos sensíveis, mesmo em baixas doses. Podem, ainda, causar anemia hemolítica em pessoas com deficiência da G-6-PD.

O metamizol tem seu emprego restrito em alguns países, devido ao desenvolvimento de agranulocitose severa. Pode, também, promover o aparecimento de anemia aplástica, além de ser um agente porfirinogênico.

A fenilbutazona e a oxifembutazona afetam, principalmente, o trato gastrintestinal, com sintomas que variam de simples irritação à perfuração de úlcera e sangramento. Levam à retenção de sais e água, causando edema em cerca de 10% dos pacientes, o que não é desejável em idosos, além de falência cardíaca congestiva.

Durante o uso desses fármacos podem ocorrer, ainda, efeitos hematológicos como leucopenia, trombocitopenia e anemia aplástica fatal, em cerca de 50% dos pacientes e agranulocitose, além de efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos. Dor de cabeça é comum, sendo que outros efeitos no SNC são moderados. Na intoxicação aguda, decorrente de dose excessiva, observa-se acidose metabólica que pode progredir para hipotensão arterial, oligúria, choque e coma. Foi relatada, também, depressão da medula óssea.

São contra-indicados, principalmente, em pacientes com história prévia de moléstias como as citadas anteriormente e também em idosos e menores de 14 anos.

A incidência de reações adversas provocada pela apazona é de baixa frequência, sendo náusea, dispepsia, dor epigástrica e erupções cutâneas relatadas em cerca de 3% dos pacientes. Vertigem e cefaléia são identificados com menor frequência. É contra-indicada em pacientes que desenvolvem broncoespasmo pelo uso do AAS.

5. DERIVADOS DO INDOL

Raramente a indometacina leva ao óbito. O efeito adverso mais severo é a ulceração gastroduodenal, podendo ocorrer perfuração e hemorragia, atingindo, porém, cerca de apenas 1% dos pacientes. Outros efeitos menos severos, como desconforto abdominal, náusea e anorexia surgem em torno de 10%.

No SNC, os derivados do indol provocam cefaléia frontal intensa, em 25 a 60% dos pacientes sob terapia a longo prazo; tontura e zumbido, fadiga, parestesia, sonolência e confusão são menos frequentes. Podem causar depressão grave, psicose, alucinação e suicídio.

A indometacina pode levar, também, ao aparecimento de acidose tubular, renal, diminuição da filtração glomerular, hiperglicemia, hematuria, hipercalemia e retenção de fluido. Estes dois últimos podem causar mal-estar e ocasionalmente levar à falência cardíaca em pacientes susceptíveis. Leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitose, síndrome de Stevens-Johnson e disfunção sexual são menos comuns. A indometacina é considerada antiinflamatório não esteróide dotado de maior poder em desenvolver anemia aplástica.

Apenas 1% dos pacientes apresenta elevação significativa nos valores de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST); o aparecimento de hepatite e icterícia é raro. No entanto, se essa elevação persistir e a eosinofilia ocorrer, a terapia deve ser suspensa, pois já foram relatados casos fatais de hepatite e icterícia.

Além de ser contra-indicada em pacientes com histórias prévias de algumas doenças como as relacionadas acima, o uso de indometacina não é recomendado em gestantes no último trimestre, sendo que mulheres sensíveis não devem utilizar durante toda a gravidez e na fase de amamentação, pois existem indícios de convulsões devidas ao uso desse fármaco. Deve ser evitado também em pacientes com nefropatias, distúrbios psiquiátricos, epilepsia e doença de Parkinson.

6. DERIVADOS DO ÁCIDO ANTRANÍLICO

Os ácidos mefenâmico e flufenâmico, representantes deste grupo, apresentam alguns efeitos adversos, principalmente no trato gastrointestinal, como dispepsia, constipação, hemorragia branda, desconforto, inflamação, ulceração e sangramento gastrointestinal. A diarreia geralmente está presente após a segunda dose e varia de acordo com essa dose. Protocolite e enterite estão associadas ao seu uso a longo prazo.

Efeitos hematológicos como leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, pancitopenia, anemias hemolítica e megaloblástica, hipoplasia medular, hemólise auto-imune reversível são associados ao uso de ácido mefenâmico.

No plano renal pode haver hipoperfusão, nefrite intersticial e falência renal não-oligúrica, principalmente em idosos desidratados, além de necrose tubular aguda. Tais efeitos se devem à inibição de PGs renais.

Além desses efeitos, são relatados nervosismo, dor de cabeça, tontura, distúrbios visuais, alterações transitórias na função hepática, erupções cutâneas, pancreatite e disfunção sexual.

Na prática clínica, o emprego do ácido mefenâmico é abandonado na ocorrência de diarreia e erupções da pele. É contra-indicado durante a gravidez, para crianças abaixo de 14 anos e epiléticos.

7. DERIVADOS DE ÁCIDOS ARILALCANÓICOS

No uso de diclofenaco, as reações mais frequentes são náusea, diarreia, dores epigástricas, sangramento e ulceração ou perfuração da parede intestinal, que atingem de 20% a 50% dos pacientes, seguidos por efeitos dermatológicos e centrais.

Pacientes sob terapia desse fármaco podem apresentar, ainda, elevação das transaminases plasmáticas, cujos valores podem até triplicar, mas só raramente existe associação com hepatopatias. Portanto, deve-se avaliar estas enzimas nas primeiras semanas (1 a 12 semanas) do tratamento e interrompê-lo caso haja persistência dos valores elevados.

Não existe uma relação simples com a dose e o referido efeito não pode ser reproduzido em modelos animais. Assim, a suscetibilidade tem se mostrado como principal fator para ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes sob terapia desse fármaco. Por ser um dos antiinflamatórios mais consumidos no Brasil, cuidados especiais devem ser tomados no uso desse fármaco.

Os efeitos tóxicos mais freqüentemente observados no emprego do ibuprofeno e do cetoprofeno são os distúrbios gastrintestinais, que atingem cerca de 30% dos pacientes, e são caracterizados por simples desconforto abdominal, sangramento ou ativação de úlcera péptica.

Reações sobre o SNC e de hipersensibilidade, anormalidade da função hepática, danos renais, incluindo nefrite intersticial ou síndrome nefrótica, retenção hídrica, eosinofilia, agranulocitose, trombocitopenia e disfunção sexual foram observados ocasionalmente, além de acidose metabólica em casos de superdose de ibuprofeno. O maior problema do cetoprofeno, no entanto, decorre do prolongamento do tempo de sangramento. Neste caso, a terapia deve ser suspensa.

Com fenoprofeno podem ocorrer distúrbios do sono (sonolência e insônia), tontura, suor, astenia, dor de cabeça, confusão e surdez, além de distúrbios no trato gastrintestinal como desconforto abdominal e dispepsia em cerca de 5% dos pacientes, náusea, constipação e ulceração bucal.

Vários casos de superdose com fenoprofeno foram relatados, levando alguns ao óbito. Nestes casos são observadas hematuria, proteinúria, seguidas às vezes de falência renal aguda.

Quanto ao emprego do naproxeno foram observados alguns casos fatais, devido à anemia aplástica e agranulocitose. Ocorrem, também, reações no SNC no trato gastrintestinal, que variam de dispepsia leve a sangramento gástrico.

Geralmente, os fármacos desse grupo são contra-indicados para neonatos, mulheres durante a amamentação, gestantes, idosos com disfunções hepática e cardíaca e crianças, com exceção daqueles que são maiores de 5 anos com artrite reumatóide juvenil.

8. DERIVADOS DA BENZOTIAZINA

A incidência de efeitos adversos em pacientes tratados com piroxicam é de cerca de 20%, sendo os distúrbios GI os mais comuns, com cerca de 40%. Além desses são relatados, com menor frequência, efeitos alérgicos, neurológicos, sangüíneos (anemia aplástica fatal a longo prazo e eosinofilia), renais, hepáticos, sendo que já foram relatados óbitos por severa hepatite secundária aguda, pancreáticos, dermatológicos (erupções fotossensíveis) notadamente com doses elevadas, pneumonite e disfunção sexual.

Apesar de causar efeitos renais transitórios, é aconselhável a monitorização da função renal em terapia a longo prazo para evitar uma possível insuficiência do sistema.

O piroxicam altera, também, a função plaquetária e é possível que desencadeie broncoconstrição em pacientes hipersensíveis ao AAS.

O meloxicam, pertencente a esse grupo, é um inibidor seletivo da COX-2, fato que lhe atribui menores efeitos gastrotóxicos, quando comparado aos AINE tradicionais, porém, nos últimos anos, outros efeitos como o cardiotoxico vêm limitando o uso desse fármaco.

9. DERIVADOS DA SULFONANILIDA

Nimesulida Pode causar efeitos digestivos como pirose, dores e náusea, entretanto, é indicado, atualmente, como um dos AINE de menor poder gastrotóxico. Os efeitos no SNC são representados por nervosismo e vertigem e os efeitos cutâneos por erupções da pele e prurido.

Em pacientes adultos hemodinamicamente normais não foram relatados efeitos adversos sobre o fígado, rins, pulmões e sangue, quando empregadas doses terapêuticas. No entanto, a FDA proibiu seu uso em pacientes pediátricos devido à hepatotoxicidade. Em doses acima de 800 mg/dia, porém, ocorre uma diminuição transitória da função renal.

10. DIVERSOS

10.1. Sulindaco

Com o sulindaco, os efeitos mais comuns são observados no trato digestivo e incluem dores abdominais, diarreia, náusea e constipação, em cerca de 20 a 50% dos pacientes. Pode causar, também, efeitos moderados no SNC, como cefaléia, tontura, sonolência e irritação, em cerca de 10% dos pacientes. Erupções cutâneas e pruridos podem ocorrer em cerca de 5% dos pacientes, enquanto que alteração transitória das enzimas hepáticas, apesar de até triplicar seus valores, são incomuns (menos de 1%) e raramente sérias.

Pode, ainda, prejudicar a função plaquetária e causar prolongamento do tempo de sangramento, em pacientes sensíveis ao AAS. Foram observados casos de anemia aplástica, trombocitopenia, agranulocitose, hipercalemia, pancreatite, dano renal, hipotireoidismo, disfunção sexual e hiponatremia em idosos.

O óbito é raro, mas pode ocorrer em consequência de hemorragia gastrintestinal, discrasia sangüínea e reação alérgica severa.

10.2. Ácido niflúmico

Este fármaco é comercializado em muitos países há mais de uma década e as reações adversas pro-

venientes do seu emprego são raras, mas podem ser clinicamente relevantes no uso a longo prazo.

Além de rabdomiólise aguda, foram descritos dores de cabeça, agranulocitose reversível e perfil gastrointestinal semelhante ao de outros AINE. Asma e choque anafilático são perigosas reações de hipersensibilidade. Podem ocorrer erupções da pele, urticária e prurido, que acompanham as reações alérgicas.

Não é recomendado aos pacientes com insuficiência renal, pois pode haver depósito de flúor na ocorrência dessa patologia. Há relatos, inclusive, de diversos casos de fluorose esquelética, atribuída à intoxicação a longo prazo por flúor, causada pela ingestão de ácido niflúmico durante vários anos (mais de 11 anos).

10.3. Fentiazaco

Os efeitos adversos de fentiazaco incluem dor de cabeça, tontura, confusão mental, sedação, vertigem e visão obscura.

No trato digestivo, náusea, constipação, diarreia, sangue oculto e dores epigástricas são as complicações mais comuns. A administração retal pode levar ao aparecimento de reações adversas tanto locais quanto sistêmicas.

É contra-indicado em neonatos, crianças, gestantes e idosos, além de portadores de úlcera.

10.4. Fembufeno

Os efeitos mais comuns em pacientes sob terapia com esse fármaco são erupções da pele com danos do tipo eritema multiforme. Foram observados alguns casos de sangramento gastrointestinal e ulceração, apesar do baixo potencial de irritação gástrica, quando comparado com outros AINE. No entanto, efeitos adversos como dispepsia e náusea podem ocorrer, principalmente em idosos.

Foram descritos, também, efeitos hematológicos, como diminuição moderada de leucócitos, hemoglobina e hematócrito, além de pequeno aumento no tempo de protrombina e eosinofilia.

Outros efeitos menos frequentes, como retenção de fluido, dor de cabeça, vertigem, zumbido e disfunção sexual, foram registrados. Aumento transitório da fosfatase alcalina e AST são observados no início do tratamento, retornando, ao normal após suspensão da terapia.

É contra-indicado para menores de 14 anos, podendo ser empregado, quando essencial, para gestantes e na amamentação.

10.5. Tolmetina

Cerca de 25 a 60% dos pacientes sob tratamento com tolmetina apresentam efeitos adversos. Os mais comuns são no trato digestivo, como náusea (31%), vômito, dispepsia e dor epigástrica.

No SNC, os pacientes podem apresentar nervosismo, ansiedade, insônia, sonolência, vertigem, zumbido, surdez e distúrbios visuais. Além disso, pacientes sensíveis ao AAS e fármacos semelhantes podem apresentar broncoconstrição e hipotensão, similares aos do choque anafilático, o que é extremamente raro.

Podem ocorrer trombocitopenia, agranulocitose, úlceras gástricas e duodenais, ganho ou perda de peso, hipertensão, dano renal, perda da audição, edema e prolongamento do tempo de sangramento.

Em experimentos laboratoriais com animais tratados com esse fármaco, não foram constatados efeitos mutagênico, carcinogênico e teratogênico.

Entretanto, não é recomendada para gestantes durante amamentação, neonatos, crianças e idosos.

10.6. Sais de ouro

Os efeitos adversos mais comuns no emprego de sais de ouro ocorrem na pele e mucosas, que podem pigmentar em cinza-azulado quando expostas à luz. É freqüente a ocorrência de estomatite, faringite, gastrite, colite, vaginite e glossite.

No sangue, podem ocorrer leucopenia, agranulocitose, anemia aplástica e trombocitopenia. Se houver eosinofilia, o tratamento é suspenso. No sistema renal ocorrem, principalmente, glomerulonefrite membranosa, geralmente reversível, além de proteinúria, albuminúria e hematuria.

Após o aparecimento desses efeitos adversos, a terapia deve ser suspensa, pois podem desencadear reações tóxicas mais graves como encefalite, neurite periférica, hepatite associada com emiofilia e infiltração pulmonar.

11. MEDICAMENTOS USADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

11.1. Colchicina

As reações adversas mais comuns são náusea e dores abdominais, vômitos e diarreia, principalmente em idosos e pacientes debilitados. Tais efeitos podem levar à desidratação e à morte do paciente. A diarreia é utilizada como parâmetro para adequação da dose.

A colchicina provoca leucopenia seguida por leucocitose e agranulocitose, principalmente a longo prazo. Pancitopenia e anemia aplástica da medula óssea ocorrem por administração intravenosa ou tratamento a longo prazo. Podem surgir também, alopecia, miopatia, azoospermia reversível, deficiência de vitamina B12 e edema pulmonar.

Na intoxicação aguda por colchicina, surgem gastroenterite hemorrágica, depressão muscular e desidratação, que pode levar ao choque e colapso cardiovascular, falência renal, hepatomegalia com funções hepáticas normais e manifestações no SNC, como apreensão, confusão e delírio. A depressão da medula óssea ocorre sempre entre o 3.º e 6.º dias e está associada à agranulocitose. A morte se dá, normalmente, por parada cardíaca ou respiratória.

11.2. Alopurinol

As reações mais comuns ao alopurinol verificam-se na pele e são reações pruriginosas, edematosas em cerca de 10%, sendo que 2 a 3% dos pacientes desenvolvem as esfoliativas. Quando são severas e generalizadas podem ocorrer danos renais, oculares, hematológicos e hepáticos. A linfadenopatia e a eosinofilia podem ser fatais. A maior complicação na síndrome da hipersensibilidade é a intensa infecção cutânea por *Staphylococcus*, com septicemia e endocardite.

A leucocitose e a eosinofilia são geralmente devidas à hipersensibilidade. Há relatos também de agranulocitose, que é extremamente rara, trombocitopenia, anemia aplástica, hipouricemia, nefrite intersticial, deficiência de vitamina A e B12 e, raramente, epilepsia.

Hepatite granulomatosa, hepatomegalia, aumento da transaminase plasmática ocorrem de forma reversível, com a suspensão da terapia.

Efeitos adversos como náusea, vômitos, sonolência, cefaléia, vertigem, diarreia e irritação gástrica não são significativos.

O alopurinol é empregado em pacientes com patologia hepática, que podem sofrer seus efeitos tóxicos. Em nefropatas, as doses devem ser diminuídas, devendo proceder-se à hidratação durante o tratamento, para manter a diurese e a eliminação do fármaco e do seu metabólito, o oxipurinol que se acumula na insuficiência renal, ou em pacientes com baixa dieta em proteínas.

Raramente é utilizado em neonatos. Não deve ser empregado na fase de amamentação, em gestantes e crianças com hiperuricemia associada à síndrome de Lesch-Nyhan. Não há restrições para idosos.

A gota aguda pode ser exacerbada no início do tratamento com alopurinol. Neste caso, deve ser combinado com colchicina ou com um agente anti-inflamatório.

11.3. Probenecida

O início da terapia com probenecida pode ser acompanhado por cólica renal, hematúria e dores costovertebrais. A terapia é bem tolerada em baixas doses, com pequena incidência de efeitos adversos como dor de cabeça, anorexia, náusea, vômito, dermatite e prurido, além de tontura, febre, dor intestinal e ansiedade.

Necrose hepática e anemia aplástica são observadas raramente. Anemia hemolítica, de branda a moderadamente severa, pode surgir devido à deficiência da G-6-PD, além de reações anafiláticas.

12. BIBLIOGRAFIA

- ARROYO, M.; LANAS, A. NSAIDs – induced gastrointestinal damage. Review. *Minerva Gastroenterol Dietol.*, v. 52, n.3, p.249-59, 2006.
- BJORKMAN, D.J. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: Risk factors and frequency of complications. *Am. J. Med.*, v.107, n.6A, p.3S-10S, 1999.
- BOELSTERLI, U.A. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.*, v.192, n.3, p.307-22, 2003.
- BOGAS, M.; AFONSO, MDO C.; ARAUJO, D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and lower intestinal tract toxicity. *Acta Reumatol Port.*, v.31, n.3, p.227-35, 2006.
- CATELLA-LAWSON, F.; CROFFORD, L.J. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am. J. Med.*, v.110, n.3A, p.28S-32S, 2000.
- CHAN, F.K. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications—balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 3(10):563-73, 2006.
- CHAN, F.K.; GRAHAM, D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.*, v.19, n.10, p.1051-61, 2004.
- CHAUSSEADE, S.; AVOUAC, B.; VICAUT, E. What is the impact of cardiovascular and renal complications on the benefit/risk ratio of the NSAIDs? *Presse Med.*, v.35, n.9 Spec No 1, p.1S61-8, 2006.
- CHENG, H.F.; HARRIS, R.C. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des.*, v.11, n.14, p.1795-804, 2005.
- DAVIES, D.M. ed. *Textbook of adverse drug reactions*, 4.ed., Oxford: Oxford Univ. Press, 1991. 879p.
- DAVIES, N.M.; SALEH, J.Y.; SKJODT, N.M. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, v.3, n.1, p.137-55, 2000.

- DOLLERY, C. ed. *Therapeutic Drugs*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2v., 1991.
- DRUG evaluations annual 1991. Milwaukee: American Medical Association, p.83-119, 1991.
- DUKES, M.N.G.; BEELEY, L. eds. *Side effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1990. 504p.
- FORTUN, P.J.; HAWKEY, C.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol.*, v.21, n.2, p.169-75, 2005.
- GABRIEL, S.E.; JAAKIMAINEN, L.; BOMBARDIER, C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann. Int. Med.*, v.115, p.787-96, 1991.
- GREENE, J.M.; WINICKOFF, N. Cost-conscious prescribing of nonsteroidal antiinflammatory drugs for adults with arthritis. *Arch. Inter. Med.*, v.152, p.1995-2002, 1992.
- GRIFFIN, M.R. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am. J. Med.*, v.104, n.3, Suppl.1, p.23S-29S, 1998.
- HATMI, M.; SAMAMA, M.M.; ELALAMY, I. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: importance of combined cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitors. *J. Mal Vasc.*, v.31, n.1, p.4-9, 2006.
- KALACHE, A. Ageing in developing countries. In: Pathy, M.S. (ed). *Principles of geriatrics medicine*. John & Sons, 1990.
- KEAN, W.F.; BUCHANAN, W.W. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*, v.13, n.4, p.343-70, 2005.
- KLASSER, G.D.; EPSTEIN, J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: confusion, controversy and dental implications. *J. Can Dent Assoc.*, v.71, n.8, p.575-80, 2005.
- KNIGHTS, K.M.; TSOUTSIKOS, P.; MINERS, J.O. Novel mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced renal toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, v.1, n.3, p.399-408, 2005.
- KREMER, J. From prostaglandin replacement to specific COX-2 inhibition: A critical appraisal. *J. Rheumatol.*, v.27, n.60, p.9-12, 2000.
- LAMARQUE, D.; CHAUSSADE, S. Risk factors for upper digestive tract toxicity with NSAIDs (excluding *Helicobacter pylori*). *Presse Med.*, v.32, n.37 Pt 2, p.S56-9, 2003.
- LANE, M.E.; KIM, M.J. Assessment and prevention of gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pharm Pharmacol.*, v.58, n.10, p.1295-304, 2006.
- LAZZARONI, M.; PORRO, G.B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and *Helicobacter pylori*: The search for an improbable consensus. *Am. J. Med.*, v.110, n.1A, p.S0S-S4S, 2001.
- LEHMANN, E.S.; BEGLINGER, C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. *Curr Top Med Chem.*, v.5, n.5, p.449-64, 2005.
- MAHAJAN, A.; SHARMA, R. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: current status. *J. Assoc. Physicians India.*, v.53, p.200-4, 2005.
- MANOV, I.; MOTANIS, H.; FRUMIN, I.; IANCU, T.C. Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects. *Acta Pharmacol Sin.*, v.27, n.3, p.259-72, 2006.
- MURRAY, M.D.; BRATEL, D.C. Renal toxicity of the nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v.32, p.435-65, 1993.
- NEEDS, C.J.; BROOKS, P.M. Clinical pharmacokinetics of salicylates. *Clinical Pharmacokinetics*, v.10, p.164-77, 1985.
- NOBLE, S.L.; KING, D.S.; OLUTADE, J.I. Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. *Am. Fam. Physician*, v.61, n.12, p.3.669-76, 2000.
- O'CALLAGHAN, C.A.; ANDREWS, P.A.; OGG, C.S. Renal disease and use of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Br. Med J.*, v.308, n.6921, p.110-1, 1994.
- ONDER, G.; PELLICCIOTTI, F.; GAMBASSI, G.; BERNABEI, R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs*, v.64, n.23, p.2619-27, 2004.
- RAMOS, R.L. A explosão demográfica da terceira idade no Brasil: Uma questão de saúde pública. *Gerontol.*, v.1, p.3-8, 1993.
- ROTH, G.J.; CALVERLEY, D.C. Aspirin, Platelets and Thrombosis: Theory and Practice. *Blood*, v.83, n.4, p.885-98, 1994.
- RUMACK, B.H.; LOVEJOY Jr., F.H. Clinical Toxicology. In: Casaret, L.J. *Toxicology: the basic science of poisons*, 3.ed., New York: MacMillan, p.879-901, 1986.
- SIBILIA, J.; DERAY, G.; MONTALESCOT, G. What do we know about the cardiovascular toxicity of the NSAIDs? *Presse Med.*, v.35, n.9 Spec No 1, p.1S11-23, 2006.
- SMALLEY, W.E.; RAY, W.A.; DAUGHERTY, J.F.; GRIFFIN, M.R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am. J. Epidemiol.*, v.141, n.6, p.539-45, 1995.
- SOLL, A. Pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related upper gastrointestinal toxicity. *Am. J. Med.*, v.105, n.105A, p.10S-16S, 1998.
- TEMPRANO, K.K.; BANDLAMUDI, R.; MOORE, T.L. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum.*, v.35, n.2, p.112-21, 2005.
- TEOH, N.C.; FARRELL, G.C. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis.*, v.7, n.2, p.401-13, 2003.
- THIEFFIN, G.; BEAUGERIE, L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine*, v.72, n.4, p.286-9, 2005.
- TOLMAN, K.G. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am. J. Med.*, v.105, n.1, Suppl.2, p.13S-19S, 1998.
- WHELTON, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am. J. Med.*, v.106, n.5B, p.13S-24S, 1999.
- ZANINI, A.C.; BASILE, A.C.; MARTIN, M.L.C.; OGA, S. GUIAMED. Medicamentos. 2.ed. São Paulo: PEX Editora, 1997. 1.179p.
- ZANINI, A.C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 5.ed., São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 1994. 739p.

4.16.

Análises Toxicológicas de Emergência

Maria Zilda Nunes Carrazza

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Análises de emergências toxicológicas
 3. Sintonia entre o clínico e o analista
 4. Esquema de triagens aplicado em várias situações
 5. Importância dos resultados das análises toxicológicas de urgência
 6. Falta de correlação entre os resultados analíticos e a suspeita de intoxicação
 7. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

Orfila Mathieu (1783-1853) observou ser possível utilizar a química analítica para identificar analitos em tecidos e fluidos biológicos, e produzir, uma prova legal de envenenamento. Portanto, foi a análise forense que propiciou o surgimento das análises toxicológicas e estas, por sua vez, se estenderam depois para outras áreas como de clínica, de alimentos, de medicamentos, de agricultura, ocupacional, chegando até mais próximo aos dias de hoje com as análises do meio ambiente e o estabelecimento de riscos relacionados com os xenobióticos, aos quais o homem encontra-se cada vez mais exposto.

Da mesma forma que a análise forense fornece à justiça dados comprobatórios a respeito de ações criminais ou de responsabilidades nas quais há evidências circunstanciais diretas ou indiretas de intoxicação, a análise toxicológica de emergência é também necessária para o atendimento do paciente, que presumidamente esteja intoxicado, fornecendo à equipe médica a identificação e a quantificação do analito que está provocando a intoxicação. Em ambas, o agente tóxico encontra-se em matriz biológica complexa. A principal diferença entre essas duas áreas analíticas, forense e de emergência clínica, é que na primeira é possível planejar, sem a premência do tempo, o curso analítico quanto à metodologia, técnicas e demais passos até o resultado final que deverá ser irrefutável. A análise de emergência deverá ser realizada contra o tempo, ou seja, no menor tempo possível, pois o paciente encontra-se numa sala de emergência sendo atendido e pode necessitar de uma intervenção clínica mais agressiva como, por exemplo, lavagem gástrica, hemoperfusão ou uso de antidotos que, por si só, podem ser bastante tóxicos.

O leque de substâncias químicas que se abre, quando se fala de intoxicações, é muito grande e realmente apenas para poucas delas é que se tem alguma técnica analítica estabelecida.

2. ANÁLISES DE EMERGÊNCIAS TOXICOLÓGICAS

Quando deverá ser solicitada uma análise toxicológica de urgência?

Sempre que o clínico, ao atender um paciente, suspeitar de uma intoxicação ou necessitar de um diagnóstico diferencial entre uma intoxicação e um outro estado patológico.

As análises toxicológicas são utilizadas em atendimentos de emergência, nos casos de pacientes com

traumas, portadores de problemas neurológicos, muitas vezes com o intuito de afastar uma possível intoxicação; p.ex., na sala de parto para afastar uma possível crise de abstinência no recém-nato, entre outros casos.

O resultado analítico será valioso sempre que houver um bom entendimento entre o clínico e o analista toxicologista que devem conjuntamente, baseados na anamnese, nos sinais e sintomas apresentados pelo paciente, discutir qual o material biológico mais adequado a ser coletado, conforme o tipo de agente ou agentes tóxicos a serem pesquisados.

Portanto, compete ao médico clínico, em primeiro lugar, tomar medidas para manter as condições vitais do paciente e realizar uma boa anamnese por meio dos sinais e sintomas apresentados, de fatos relatados pelo próprio paciente, quando for possível, ou por quem o acompanha. São de extrema importância os relatos tais como com o que o paciente trabalha, se faz uso de algum medicamento, se é alcoólatra ou usa outras drogas de abuso, se tem algum "hobby", se foi encontrado ao lado do paciente algum recipiente com resíduo, seringa ou frasco contendo algum agente tóxico.

Ao analista toxicologista compete organizar o laboratório para as triagens e demais metodologias, combinando-as de forma que se obtenha das mesmas o máximo de benefício no sentido de melhor detecção e identificação de um ou mais agentes tóxicos, baseado em três principais fatores que devem determinar o uso de uma metodologia e que são: simplicidade, flexibilidade e velocidade.

Quais são as características de uma análise de emergência?

Ser relativamente simples e adequada para o que se pretende. A mais específica possível, ter sensibilidade e precisão validadas, harmonizadas com o objeto a ser investigado na matriz de escolha e que permita, dependendo do caso, devidas adaptações previsíveis, ou seja, ter flexibilidade e também "poder de identificação", tendo em vista que os casos de emergências são quase sempre únicos, as amostras são únicas e devem ser realizadas num tempo relativamente curto.

A triagem de fármacos na avaliação de um paciente com suspeita de intoxicação é de suma importância. Embora existam técnicas mais avançadas nos dias atuais, ainda a cromatografia em camada delgada (CCD) é de grande valia nas intoxicações agudas, principalmente nos casos em que o toxicante é desconhecido. Relativamente barata, permite uma triagem rápida com pelo menos uma dezena de substâncias numa só corrida, juntamente com os extratos

dos fluidos que estão sendo analisados e num tempo relativamente curto. Testes de fluorescência polarizada também são muito úteis pela simplicidade e certa especificidade, além de permitirem a quantificação de alguns fármacos. Testes imediatos podem ser usados, como, por exemplo, na intoxicação por paraquat (dicionário de sódio em meio alcalino adicionado à urina produz intensa coloração azul), por arsênico (teste de Reinsch) etc., e constituem bons indicadores desses toxicantes. Testes rápidos para outros fármacos, principalmente para as drogas de abuso, encontram-se disponíveis no mercado.

Diversas metodologias poderão ser usadas nas análises clínicas e toxicológicas mesmo para a triagem do agente tóxico desconhecido, que sempre é um desafio ao analista. Essas metodologias poderão ser a cromatografia em fase gasosa (CG) com detectores variados: detector de ionização de chama (FID), de nitrogênio e fósforo (NP), de captura de elétrons e outros; cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), com detectores: de arraste de diodos (DAD) ou ultravioleta (UV), acopladas ou não à espectrometria de massa (MS), todos com as respectivas bibliotecas; espectrofotometria UV/VI, de absorção atômica e até mesmo o espectrofotômetro de infravermelho se constituiriam no "core" de um laboratório de análises toxicológicas de emergência. Mesmo as tecnologias mais avançadas são complementadas por outras mais simples. Entretanto, essas metodologias mais sofisticadas são caras e embora ofereçam a possibilidade de uma triagem bastante diversificada para muitas moléculas que compõem os diversos grupos de fármacos e respectivos metabólitos, não permitem detectar substâncias clássicas do tipo barbitúricos. Exigindo, portanto, metodologia complementar (Pechard *et al.*). Pode-se dizer que elas se completam, ou seja, CG-MS permite a análise de soro ou de sangue total nos quais as concentrações podem estar bem baixas e o caráter das substâncias seja pouco polar, mas não permitem a identificação de substâncias polares ou muito polares em matrizes polares como a urina, onde a técnica da HPLC-MS pode ser a de escolha, ou seja a preferida. Todas as técnicas citadas se completam mutuamente. Todas possuem um poder de identificação que está diretamente relacionado com a respectiva biblioteca disponível. Essas metodologias devem estar conjuntamente sistematizadas para obter um maior poder de identificação e quantificação quando possível.

Segundo Carrazza, a cromatografia em camada delgada, utilizada sem outras metodologias analíticas, mostrou em 260 casos atendidos no CCI de São Paulo, em 10 meses (janeiro a outubro de 2001), a

identificação do agente tóxico em 62% dos casos, em diferentes materiais biológicos analisados e ainda permitiu detectar em 28,8% dos casos a presença de substâncias não identificadas.

A presença de substância não identificada é um resultado importante, tem que ser levado em consideração, e esse resultado deverá ser discutido com o médico que atende o paciente, pois muitas das drogas presentes no mercado não dispõem de metodologia específica para serem detectadas em matrizes biológicas e muito menos seus metabólitos são conhecidos, ou seja estão estabelecidos, o que não permite sua identificação mesmo usando as mais complexas e modernas metodologias.

Há casos em que a triagem não se faz necessária, por exemplo, o agente tóxico é conhecido e os sinais e sintomas estão bem estabelecidos e é possível se fazer um diagnóstico laboratorial indireto, através de medida de função bioquímica específica que o agente tóxico pode alterar.

Na emergência são:

1. avaliação da atividade das colinesterases no sangue. Os desencadeadores mais comuns da diminuição da atividade das mesmas são os inseticidas organofosforados e carbamatos, embora alguns medicamentos como a fisostigmina, neostigmina, oxalatos, citratos, fenotiazínicos, LSD, entre outros, e alguns estados patológicos como úlcera duodenal, infarto do miocárdio, pancreatite, infecções agudas e crônicas entre outras, são capazes também de diminuir-las. Para esta avaliação, utiliza-se o método espectrofotométrico de Ellman e o material analisado é o sangue total e o plasma, que dão uma boa correlação com o quadro clínico;
2. medida da metemoglobina. As metemoglobinemias são desencadeadas pela exposição do indivíduo ao grupo de substâncias como sulfonas, nitritos, nitratos, fenóis, naftaleno etc. A metodologia que se aplica é a espectrofotométrica através do método de Evelyn-Malloy, modificado, e o material a ser analisado é o sangue total. É possível se obter a metemoglobinemia pelo uso de oxímetro. Mas ele não deve ser utilizado após a medição com o azul de metileno, pois dará um valor maior para a metemoglobina presente, por uma interpretação errônea que o aparelho faz em relação à absorção da luz;
3. monitoramento do tempo de protrombina, nas intoxicações por rodenticidas do grupo cumar-

rínicos comuns ou das super varfarinas, que pode ser realizado nos laboratórios de patologia clínica. A avaliação dessas alterações acarretadas por exposições às substâncias citadas pode ser imediata, podendo posteriormente ser feita a identificação do toxicante quando houver a possibilidade ou a necessidade. Enfim, o poder de identificação de uma metodologia deve ser dado pelo número de substâncias que ela pode inequivocamente identificar, dentre uma grande população de compostos. A metodologia pode ser baseada num simples parâmetro obtido em um sistema ou num conjunto de parâmetros obtidos em mais de um sistema ou com mais de uma técnica.

De acordo com Carrazza *et al.*, a triagem por cromatografia em camada delgada (CCD), vinha sendo solicitada cada vez mais nas suspeitas de intoxicação por fármacos em geral, no período de 1988 a 1992. Entretanto, a partir de 1993, foi sofrendo uma diminuição, registrando, em 1985, 547 casos, e em 2006, 279 casos. Observou-se, portanto, uma diminuição de cerca de 50% de casos, no período avaliado de 1985 a 2006 (não avaliados nos anos de 1996 e 2000).

A Tabela 1 mostra o perfil analítico das análises consideradas de emergência que não sofreram descontinuidade de sua execução, apesar das variações no período avaliado de 1985 a 2006, feitas no Laboratório de Toxicologia do CCISP.

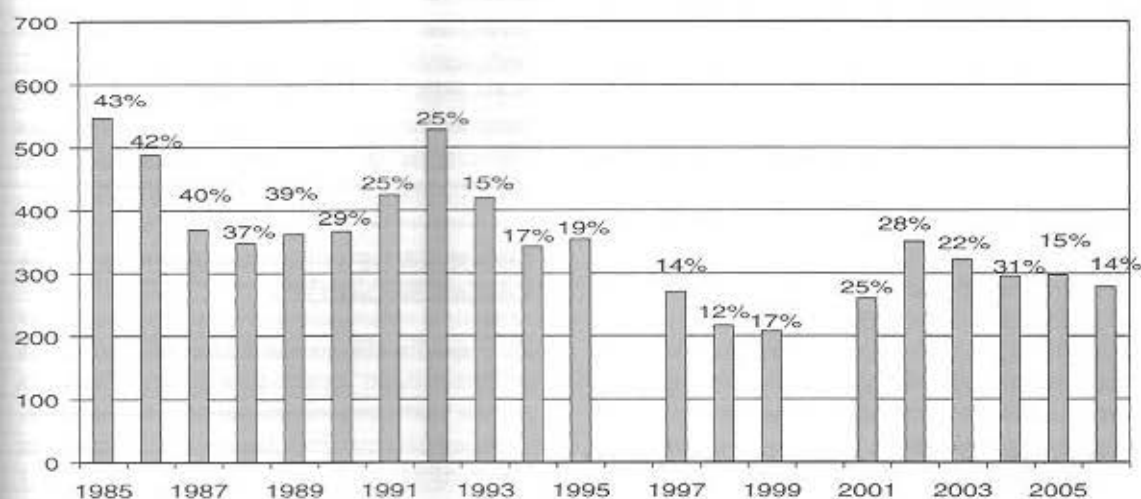


Figura 1. Triagens realizadas por cromatografia em camada delgada entre 1986 e 2006, em nº de casos e porcentagem do nº total de análises anuais.

Tabela 1. Relação das análises realizadas em levantamento durante o período de 1985 a 2006 (não realizadas nos anos de 1996 e 2000).

Análises Qualitativas e Quantitativas	1985%	2006%	Média*%
Triagens por CCD	45,1 (n=547)	14,2 (n=279)	23,6
Outros testes	2,3	0,2	1,2
Determinação de paracetamol	1,8	2,3	2,3
Determinação de ácido acetilsalicílico	1,3	1,2	1,4
Alcoolemia	6,4	5,4	7,1
Determinação atividade da colinesterase	32,7 (n=418)	69,3 (n=1.365)	33,4 (n=12.662)
Determinação da metemoglobinemia	11,8	2,2	5,5

*Média das análises realizadas no período de 1985 a 2006.

3. SINTONIA ENTRE O CLÍNICO E O ANALISTA

Ao suspeitar-se de uma intoxicação, o clínico e o analista deverão discutir o caso, levando-se em consideração o seguinte:

- a) qual o possível ou possíveis toxicantes;
- b) a via de introdução;
- c) data e hora da exposição;
- d) avaliar a quantidade, se possível;
- e) tipo de material biológico a ser colhido;
- f) data e hora da coleta do material biológico;
- g) medicamentos que o paciente faz uso crônico;
- h) medicamentos administrados ao paciente antes da coleta do material;
- i) qual será a triagem toxicológica que será utilizada.

É comum, nas tentativas de suicídio, o paciente utilizar mais de um agente tóxico, ao contrário do que ocorre com crianças onde as intoxicações são acidentais e o agente tóxico, em geral, é único. É importante saber a via de introdução, pois se um indivíduo introduz o toxicante oralmente, o resultado é muito diferente do que quando o faz por via venosa. A via priorizará a escolha do material biológico a ser analisado. A data e a hora da intoxicação são importantes para que se possa avaliar qual o material biológico mais adequado a ser analisado, pois, uma vez introduzido no organismo, sofrerá todas as alterações decorrentes de sua farmacocinética. Geralmente, como esses pacientes só chegam entre 2 e 3 horas após o acidente toxicológico, o material de escolha é a urina e o lavado gástrico, quando este

estiver disponível, pois é muito mais fácil isolar um produto químico na sua forma livre, quando ainda não sofreu a biotransformação. Os medicamentos que o paciente faz uso terapêutico e os que lhe foram administrados na sala de emergência, antes da coleta do material a ser analisado, devem ser registrados, pois num primeiro momento as análises deverão dizer se há ou não a presença de determinado fármaco, por meio de testes qualitativos. Sendo possível, é feita a determinação sérica quantitativa do agente tóxico encontrado, pois há, quase sempre, uma boa correlação entre sua concentração no sangue e o estado clínico do paciente.

O planejamento da triagem toxicológica deverá ser feito de acordo com a população assistida, ou seja, se procedente da zona urbana (principalmente para medicamentos), rural (incluir praguicidas), ou de indústrias químicas (halogenados ou metais deverão estar incluídos).

Ao mesmo tempo em que o clínico procura manter as condições vitais do paciente e quando existir, administra-lhe antídoto adequado, o analista executa procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos com precisão e rapidez que permitam um diagnóstico correto, proporcionando um tratamento específico e eficaz.

4. ESQUEMA DE TRIAGENS APLICADO EM VÁRIAS SITUAÇÕES

- a) O quadro clínico não é característico de um determinado agente tóxico, não se encaixa nas síndromes tóxicas usuais. Desconhece-se o toxicante. Pode haver ou não história de intoxicação.

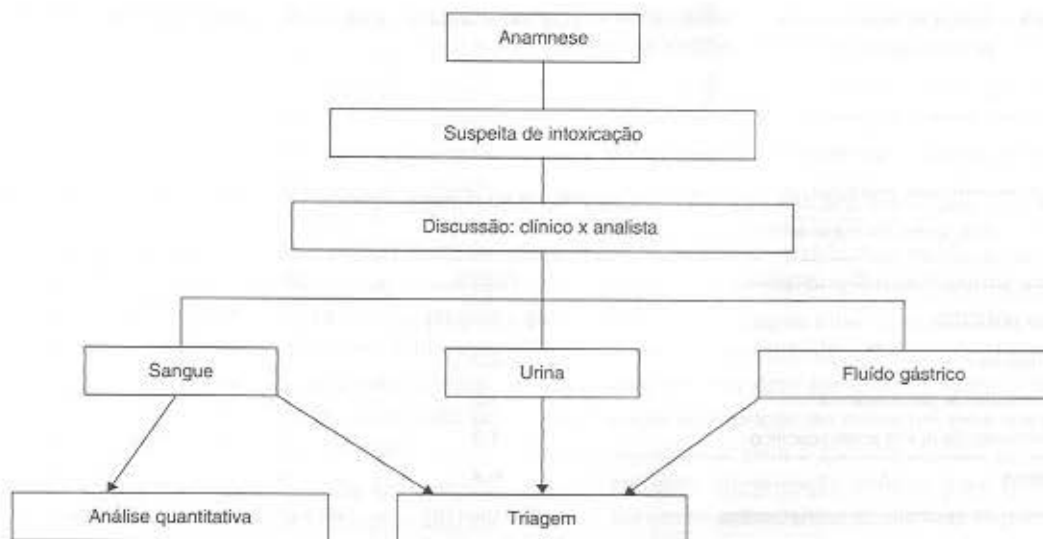


Figura 2. Fluxograma de atendimento ao paciente.

Neste caso, faz-se uma triagem completa. É solicitada de urgência: pesquisa de vários grupos de medicamentos, dependendo do quadro clínico (depressores do SNC, analgésicos, estimulantes do SNC, antidepressivos, praguicidas, substâncias de abuso etc.). Essa triagem é realizada com testes imediatos e principalmente por cromatografia em camada delgada e, quando necessário, complementada por determinações espectrofotométricas quantitativas ou por testes de fluorescência polarizada. Determinam-se também alcoolemia por cromatografia gasosa, atividade da colinesterase plasmática e eritrocitária e outras, dependendo do resultado da triagem por CCD. Outras metodologias, mais sofisticadas, poderão ser utilizadas quando disponíveis, tanto para a triagem quanto para a quantificação, desde que sejam observadas as características das análises de emergência.

Este tipo de análise, que é a procura de agente tóxico desconhecido, é chamada de análise toxicológica sistemática (ATS) e definida, por Hartstra & Zeeuw como a procura lógica pela química analítica de substâncias potencialmente tóxicas, cujas presenças são incertas e as identidades desconhecidas. Entretanto, a ATS não é somente utilizada para agentes desconhecidos. No caso do resultado ser negativo, deve-se sempre dizer que é negativo para as substâncias pesquisadas, ou seja, deve ser um negativo específico, pois o número de substâncias químicas é muito grande, a quantidade de analito pode estar fora do limite de detecção do método utilizado e a ocorrência de erro pode acontecer. A não identificação do agente tóxico pode também ocorrer, por não fazer parte da triagem proposta ou por impossibilidade técnica de identificação, que é o caso, por exemplo, das metodologias mais sofisticadas que utilizam as bibliotecas pré-existentes ou por deficiências do próprio método de triagem nos quesitos sensibilidade e especificidade.

- b) O quadro clínico sugere um tipo de intoxicação. Há uma história de intoxicação. Descobre-se o agente tóxico. Por exemplo, síndrome adrenérgica ou serotoninérgica.

A triagem analítica deve ser mais seletiva no sentido de ser orientada de acordo com os agentes tóxicos que podem estar causando a sintomatologia apresentada, como também indicar a presença de uma substância adicional.

Em se tratando de adolescentes, lembrar sempre das drogas da moda, como a cocaína, o êxtase e os inibidores da recaptura de serotonina.

- c) Há uma história de intoxicação. O agente tóxico é conhecido. O quadro clínico é compatível com o tóxico suspeito.

É realizada a triagem no sentido de confirmar a presença do agente tóxico relatado, bem como de se detectarem outros possíveis tóxicos que possam estar envolvidos e cujos efeitos possam estar ocultos pelos efeitos mais visíveis do agente conhecido que, por sua vez, trazem consequências mais graves do que o agente conhecido. Por exemplo, o benzodiazepínico pode ser o agente conhecido e o paracetamol seria um outro encontrado.

Não se pode esquecer, principalmente nas tentativas de suicídio (cerca de 25% dos casos atendidos pelo CCI de São Paulo), que há, freqüentemente, ingestão de várias substâncias que podem interagir entre si, produzindo efeitos sinérgicos, aditivos e até mesmo antagonísticos.

Os materiais biológicos mais utilizados nas análises de urgência são a urina, o sangue, o lavado gástrico, o aspirado gástrico e o vômito. Materiais como, por exemplo, comprimidos, xaropes, resíduos de substâncias em copos ou colheres deixados pelos pacientes e encontrados ao seu lado também podem ser submetidos à análise.

Tendo em vista a grande variedade de fármacos que podem estar presentes num determinado fluido biológico, é preciso utilizar um método analítico que permita em uma única extração determinar a presença de várias substâncias. Dessa forma, o mais prático é isolar as substâncias em grupos, de acordo com seu caráter ácido, neutro ou básico e extraí-las de soluções aquosas através de solventes orgânicos e em pH adequado.

O monitoramento do paciente por meio da repetição de análises, muitas vezes, é necessário para se avaliar o progresso de uma intoxicação; por exemplo, na intoxicação por dapsona, além da dosagem sérica de dapsona (DDS), realiza-se também a medida da metemoglobinemia, que é uma manifestação clínica decorrente da formação de metabólitos tóxicos hidróxi-aminados da dapsona, devendo-se, portanto, acompanhar o nível de metemoglobinemia até a alta do paciente. Segundo estudo realizado por Carrazza *et al.*, em 2000, em que foram correlacionados o nível sérico da dapsona, a dose do fármaco e a metemoglobinemia, o parâmetro mais importante foi a avaliação da metemoglobinemia.

5. IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES TOXICOLÓGICAS DE URGÊNCIA

Os resultados das análises toxicológicas de urgência são importantes porque permitem:

- o diagnóstico preciso de uma intoxicação ou sua exclusão, possibilitando ao clínico uma reavaliação do paciente;

- a identificação do agente tóxico que auxiliará o clínico no uso de terapêutica mais específica e adequada ao paciente, por exemplo, a possibilidade de uso de antidotos, agonistas, hemoperfusão etc.;
- a monitorização das intoxicações graves, como nas intoxicações por ferro, metanol etc.;
- o estabelecimento de um prognóstico mais previsível, como nas intoxicações por paracetamol, paraquat, inibidores da colinesterase etc.;
- um seguimento mais adequado, como na intoxicação por antidepressivos tricíclicos, dapsona etc.

Finalizando, a ATS deve permitir a detecção dos agentes tóxicos presentes importantes, identificá-los e excluir a presença de outros toxicantes igualmente importantes.

É relevante o papel de um analista toxicologista, pois com sua experiência, deve estar apto para realizar qualquer tipo de análise de emergência, além de saber interpretar seus resultados. Por outro lado, o estreito relacionamento entre o clínico e o analista é de fundamental importância. A descoberta de qualquer dado novo referente a um paciente, durante a espera do resultado analítico, deve ser comunicado pelo clínico ao analista, que poderá mudar o curso das análises para proporcionar um diagnóstico mais preciso.

6. FALTA DE CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS ANALÍTICOS E A SUSPEITA DE INTOXICAÇÃO

Vários fatores determinam a falta de correlação entre os resultados analíticos e a suspeita da intoxicação.

Anamnese incompleta. Há muita dificuldade em se obterem informações corretas em relação ao paciente intoxicado. Por exemplo, se um adulto for levado para a emergência por abuso de álcool e cocaína, com certeza ele ou quem o acompanha admitirá o uso do álcool, mas não da cocaína. Mães costumam negar a ingestão de medicamentos pelos seus filhos, com medo de consequências.

Material biológico inadequado. Por exemplo, se for determinar a concentração plasmática de paracetamol duas horas após a ingestão, o valor encontrado não será real, pois o pico plasmático do paracetamol se dará depois de cerca de 4 horas.

Material biológico mal acondicionado. Para um bom resultado analítico as condições técnicas

do material enviado ao laboratório são primordiais. Ainda é comum dosagens alcoólicas virem sem refrigeração ou sem vedação adequada. Não se pode esquecer que a amostra, nos casos de urgência, é única, ou seja, a biotransformação no organismo não pára e, portanto, em diferentes horários têm-se diferentes resultados analíticos e o que se procura é aquele que traduz, o mais próximo possível, a realidade do paciente intoxicado. É diferente de outras patologias em que, uma vez instaladas, é geralmente indiferente o horário da coleta de material para diagnosticá-las. É sempre recomendado que seja solicitada ao analista orientação de como deverão ser colhidas e as condições em que deverão ser transportadas as amostras. O ideal seria que a amostra fosse controlada pelo laboratório desde a coleta até a emissão do resultado. Entretanto, não é possível dadas as condições em que ocorrem as intoxicações e os atendimentos serem em diversos prontos socorros, diferentes locais que mesmo recebendo orientações quanto à coleta, nem sempre as obedecem.

Envolvimento de vários agentes tóxicos. É comum nas tentativas de suicídio e no uso de drogas de abuso. O usuário de cocaína, por exemplo, em geral abusa também do álcool, proporcionando deste modo a formação do cocaetileno, produto ativo e mais tóxico que a própria cocaína, podendo também usar outros depressores do sistema nervoso central para atenuar o desconforto da excitabilidade.

Presença de outras patologias. Um epilético urêmico que toma fenitoína e ácido acetilsalicílico, por exemplo, terá efeito de ambos os fármacos, mas há um deslocamento maior de fenitoína, pois os dois fármacos competem pelos mesmos sítios protéicos. O aumento do maior número de moléculas livres de fenitoína poderá possibilitar a manifestação de sua toxicidade.

Síndrome de abstinência. As síndromes de abstinências são, às vezes, confundidas com intoxicações, principalmente por profissionais menos experientes. Na síndrome de abstinência alcoólica, o paciente apresenta alucinações, tremores, convulsões e estado hipermetabólico, que poderão ser confundidas com o uso de alucinógenos ou estimulantes do sistema nervoso central.

Portanto, verifica-se que a análise toxicológica de urgência é *sui generis* e para alcançar o seu objetivo, que é dar um tratamento adequado ao paciente, dependerá de um entrosamento bom entre o clínico e o analista. Do bom trabalho do analista, dos equipamentos disponíveis no laboratório e, com certeza, de uma

história precisa da intoxicação depende o resultado de uma análise toxicológica de urgência. Ungerleider *et al.* fizeram um levantamento comparando as histórias das intoxicações com os resultados analíticos e observaram que houve correlação em 20% dos casos entre a suspeita do toxicante e o resultado dos testes analíticos, sendo que em 11% as histórias eram incorretas e em 69% parcialmente corretas.

A chave do êxito de uma análise toxicológica de emergência é, sem dúvida, o domínio da equipe de laboratório sobre a metodologia aplicada, quer seja a cromatografia em camada delgada, a cromatografia gasosa e outras, que só se adquire com a repetição e com a confiança adquirida no decorrer do exercício.

7. BIBLIOGRAFIA

- AMARAL, D.A. Intoxicações agudas – diagnóstico e tratamento. In: ATALLAH, N.A.; HIGA, S.E.M. *Guia de medicina ambulatorial e hospitalar: guia de medicina de urgência*. Barueri: Manole 2004, p. 143.
- BAILEY, D.N. The role of laboratory in treatment of the poisoned patient: laboratory perspective. *J. Analyt. Toxicol.*, v.7: p.136-40, 1983.
- BUYLAERT, W.A. Coma induced by intoxication. *Acta Neurol. Belg.*, v.100: p.221-4, 2000.
- CARRAZZA, M.Z.N. Análises toxicológicas de emergência. In OGA, S. *Fundamentos da Toxicologia*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap.4.15, p.399-404.
- CARRAZZA, M.Z.N.; BARCIA, S.A.D.; BRANDÃO, M.C.R.; ROBAZZA, M.H.R. Análises de resultados no período de um ano – Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo. *R. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v.1, p.1-3, 1988.
- CARRAZZA, M.Z.N.; BARCIA, S.A.D.; ROBAZZA, M.H.R. Estudo do perfil analítico do Laboratório de Toxicologia do Centro de Controle de Intoxicações de S. Paulo em relação às análises realizadas no período de 1985 a 2006. *R. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v.20, p.58, 2007.
- CARRAZZA, M.Z.N.; CARRAZZA, F.R.; OGA, S. Clinical and laboratory parameters in dapsone acute intoxication. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.34, p.396-401, 2000.
- GALLO, M.A.; DOULL, J. History and scope of Toxicology. In Klaassen, D.C.; Amdur, O.M.; Doull, J. eds. *Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 6.ed., New York: MacGraw-Hill, p.3-10, 2001.
- GOLDBAUM, L. Schematic procedure for determination of drugs in body fluids. *Clin. Toxicol.*, v.7, p.131-4, 1983.
- HARTSTRA, J.; FRANKE, J.P.; ZEEUW, R.A. How to approach substance identification in qualitative bioanalysis. *J. Chromatogr. B*, 739: p.125-137, 2000.
- JACK, J.V. Extraction Method in Toxicology. In: TODD, R.G. editor. *Clark, EGC Isolation and identification of drugs*. London: The Pharmaceutical Press, p.16-30, 1986.
- LUNDBERG, G.D. Operations management in emergency toxicology. *J. Analyt. Toxicol.*, v.7, p.152-4, 1983.
- MCCARRON, M.M. The use of toxicologic tests in emergency room diagnosis. *J. Analyt. Toxicol.*, v.7, p.131-4, 1983.
- ODAR-CEDERLÖF, I.; BORG, O. Impaired plasma protein binding of phenytoin in uremia and displacement effect of salicylic acid. *Clin. Pharm. Ther.*, v.20, p.36-47, 1976.
- OGA, S. *Fundamentos da Toxicologia*. 2.ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2003. 474p.
- PECHARD, A.; BESSONS, A.S.; MIALON, A.; BERNY, C.; MANCHON, M. Clinical analysis of different methods used for toxicology screening in emergency laboratory. *Ann. Biol. Clin.*, Paris, v.57, p.525-37, 1999.
- POHJOLA-SINTONEN, S.; KIVISTU, K.T.; VUORI, E.; LAPATTO-REINILUOTO, O.; TIJULA, E.; NEUVONEN, P.J. Identification of drugs ingested in acute poisoning: correlation of patient history with drug analyses. *Ther Drug Monit.*, v.22, p.749-52, 2000.
- PRAGST, F.; HERZLER, M.; ERXLEBEN, B.T. Systematic toxicological analysis by high performance liquid chromatography with diode array detection (HPLC-DAD). *Clin. Chem. Lab. Med.*, v.42 (11), p.1.325-1.340, 2004.
- UNGERLEIDER, J.T.; LUNDBERG, G.D.; SUNSHINE, I.; WALBERG, C.B. The drug abuse warning network (DAWN) program. *Arch Gen Psychiat.*, Chicago, 1980; v.37, p.106-9, 1980.
- VALLI, A.; POLLETTINI, A.; PAPA, P.; MONTAGNA, M. Comprehensive drug screening by integrate use of gas chromatography/mass spectrometry and remedi HS. *Therapeutic Drug Monitoring*, 23:287-294, 2001.
- WATSON, W.A.; LITOVITZ, T.L.; RODGERS, G.C.; SCHWARTS, W.K.; REID, N.; YOUNIS, J.; FLANAGAN, A.; WRUCK, K.M. *Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System 2004*. Acesso em: 24 abr. 2006.
- ZEEUW, R.A.; SCHEPERS, P.; GREVING, J.E.; FRANKE, J.P. A new approach to the optimization of chromatographic systems and the use of a generally accessible data bank in systematic toxicological analysis. *Proceedings of International Symposium. Instrumental Applications in Forensic Drug Chemistry*. May 29-30, 1978, Washington, DC.

Toxicologia Ocular

*José Antonio de Oliveira Batistuzzo, João Brasil Vita Sobrinho
e Acácio Alves de Souza Lima Filho*

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Fatores determinantes para os efeitos tóxicos oculares
 - 2.1. Quantidade de fármaco administrado
 - 2.2. Vias de administração
 - 2.3. Variáveis patofisiológicas
 - 2.4. Idade e sexo
 - 2.5. Alergia a fármacos
 3. Manifestações oculares da terapia sistêmica
 - 3.1. Fármacos que afetam a córnea e o cristalino
 - 3.2. Fármacos que afetam a conjuntiva e as pálpebras
 - 3.3. Fármacos que afetam o sistema lacrimal
 - 3.4. Fármacos que afetam a pupila
 - 3.5. Fármacos que afetam a musculatura extra-ocular
 - 3.6. Fármacos que causam miopia
 - 3.7. Fármacos que causam cicloplegia
 - 3.8. Fármacos com ação sobre a pressão intra-ocular
 - 3.9. Fármacos que afetam a retina
 - 3.10. Fármacos que afetam o nervo óptico
 4. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, os efeitos da medicação sistêmica nas funções oculares têm recebido atenção considerável, no sentido de explicar as conexões entre o uso destes medicamentos e os efeitos oculares observados.

O olho, pela sua intensa vascularização e pequeno tamanho, apresenta alta suscetibilidade a substâncias tóxicas. Fármacos presentes na circulação sistêmica podem alcançar as estruturas oculares através do trato uveal ou da irrigação retiniana. Uma vez dentro do olho, podem atuar em várias áreas, agindo como droga de depósito, por exemplo, na córnea, cristalino e retina.

2. FATORES DETERMINANTES PARA OS EFEITOS TÓXICOS OCULARES

Quanto mais facilmente um fármaco passar para a circulação sistêmica, maior será sua habilidade em transpor as barreiras hemato-aquosa e hemato-retiniana e afetar as funções e os tecidos oculares.

A ligação de fármacos à melanina pode produzir efeitos oculares tóxicos. A melanina presente no trato uveal e no epitélio pigmentado da retina pode facilitar a ligação e permanência de certos agentes como os fenotiazínicos e a cloroquina nesses tecidos.

Outros fármacos podem produzir reações oculares por seus efeitos na circulação sistêmica, como as hemorragias retinianas e subconjuntivais causadas pelo uso de anticoagulantes, tipo heparina ou aspirina.

2.1. Quantidade de fármaco administrado

Os efeitos da administração excessiva já foram observados com vários fármacos e bem documentados com a cloroquina. Quando utilizado como antimalárico, os efeitos colaterais oculares são raros; entretanto, no controle da artrite reumatóide e do lupus eritematoso sistêmico, quando os tratamentos são prolongados e as doses altas, podem ser observadas alterações na retina. A diminuição da acuidade visual que ocorre com a cloroquina é reversível e são necessários exames oftalmológicos periódicos nestes pacientes.

2.2. Vias de administração

Todas as vias de administração podem afetar as funções oculares, mas os efeitos mais severos estão associados à administração oral ou parenteral. A aplicação tópica de medicamentos na pele e nas mucosas, principalmente se estiverem lesadas ou quei-

madas, pode levar à absorção sistêmica, em quantidade suficiente para produzir efeitos oculares. O uso tópico de antibióticos em dermatologia pode levar a reações de hipersensibilidade ocular.

2.3. Variáveis patofisiológicas

Doenças renais e hepáticas podem alterar a excreção de determinadas drogas e influir na resposta pelo seu acúmulo excessivo, levando a níveis tóxicos. A taxa de excreção da digoxina, por exemplo, é acentuadamente reduzida em pacientes com disfunção renal. Estes pacientes estão mais propensos aos seus efeitos oculares, como alteração na visão de cores, freqüentemente observada.

Em certos casos pode ocorrer dificuldade em estabelecer se a alteração ocular decorre da própria doença ou de efeitos tóxicos da terapia utilizada. Efeitos oculares que ocorrem em pacientes com hipertensão arterial podem estar associados à própria doença ou serem decorrentes do uso de fármacos como a clonidina, que pode causar despigmentação macular e redução da visão.

2.4. Idade e sexo

Os efeitos tóxicos de drogas ocorrem mais freqüentemente em jovens e idosos, e mais em mulheres do que em homens.

2.5. Alergia a fármacos

Para causar reação alérgica, a substância deve se combinar com uma proteína endógena e formar um complexo antigênico. Exposições subsequentes a essa substância ou outra similar podem resultar em uma interação entre o antígeno e o anticorpo formado previamente, provocando a resposta alérgica. Essas reações não são relacionadas à dose; assim, quantidades relativamente pequenas podem agir como alérgeno e provocar a reação.

As reações alérgicas são freqüentes, algumas vezes imprevisíveis e de difícil controle. A pele é o tecido mais freqüentemente atingido e as estruturas oculares mais comumente afetadas são as pálpebras e a conjuntiva. As reações podem variar de uma discreta erupção até uma dermatite exfoliativa e eritema multifórmico.

Fármacos como as penicilinas e as sulfonamidas podem causar edema de pálpebras e conjuntiva, como parte de uma urticária generalizada ou um edema angioneurótico localizado. Outros fármacos que também podem causar reações alérgicas oculares são os antidepressivos, anti-hipertensivos, anti-reumáticos, sedativos e hipnóticos.

3. MANIFESTAÇÕES OCULARES DA TERAPIA SISTÊMICA

Quando utilizadas nas concentrações normais, a maioria dos fármacos apresenta baixa incidência de efeitos tóxicos oculares. Muitas podem, entretanto, afetar os tecidos oculares e a função visual, quando utilizadas em quantidades excessivas.

Tabela 1. Efeitos de determinados fármacos na córnea e no cristalino.

Fármaco	Uso/Ação	Efeito na Córnea	Efeito no Cristalino
Alopurinol	antigotoso		catarata
Amiodarona	antiarrítmico	depósitos epiteliais	opacidade subcapsular anterior
Bussulfan	antineoplásico, alquilante	afinamento corneano	catarata subcapsular
Cloroquina e Hidroxicloroquina	antimalárico, anti-reumático	opacidades corneanas tipo verticilata	
Clorpromazina	neuroléptico	pigmentação do endotélio e da membrana de Descemet	catarata subcapsular anterior
Corticóides	antiinflamatórios hormonais		catarata subcapsular posterior
Deferoxamina	quelante de íons ferro		catarata
Fludrocortisona	mineralocorticoide		catarata
Indometacina	antiinflamatório não hormonal	opacidades estromais ou epiteliais do tipo verticilata	
Isotretinoína	antiacnéico	opacidades corneanas	catarata
Sais de ouro	anti-reumáticos	depósitos estromais, úlceras de córnea	depósitos subcapsular ou capsular anterior

Cloroquina e hidroxicloroquina

A ceratopatia por cloroquina pode ser dividida em três estágios. No início, depósitos ponteados difusos aparecem no epitélio corneano, depois se agregam em linhas curvadas que convergem para o centro da córnea e, finalmente, aparecem linhas com pigmentação verde-amarelada no centro da córnea, formando uma opacidade tipo verticilata.

Menos da metade dos pacientes com depósitos corneanos apresentam sintomas visuais que consistem em halos em torno de pontos luminosos, ofuscamento e fotofobia. A acuidade visual geralmente se mantém inalterada. Com a suspensão do medicamento, desaparecem os sintomas e os sinais.

A ceratopatia ocorre em 30 a 75% dos pacientes tratados com cloroquina, mas é muito menos frequente em pacientes tratados com hidroxicloroqui-

3.1. Fármacos que afetam a córnea e o cristalino

Talvez pela ausência de vasos, a córnea é menos frequentemente afetada pelo fármaco de ação sistêmica do que outras estruturas do segmento anterior como a íris e o corpo ciliar. Clorpromazina, sais de ouro e corticosteróides podem produzir catarata ou depósitos no cristalino.

na, que se tornou, por este motivo, a quinolona de escolha para o tratamento das colagenoses.

Clorpromazina

A clorpromazina é um derivado fenotiazínico usado no tratamento de doenças psiquiátricas. Geralmente são necessárias doses elevadas e prolongadas, o que leva a alterações na córnea e no cristalino. O sinal mais precoce de toxicidade no cristalino é opacidade fina e pontuada na sua superfície anterior. Neste estágio, os depósitos pigmentados são pequenos e tendem a assumir uma distribuição na região pupilar. Em seguida, formam-se opacidades ponteadas mais densas, com grânulos pigmentares maiores, esbranquiçados ou amarelados, que evoluem para uma densa pigmentação central em forma de pérola.

As alterações pigmentares corneanas ocorrem quase sempre em pacientes com pigmentação cris-

talíniana avançada. As alterações oculares associadas com a clorpromazina são relacionadas à dose, mas os depósitos pigmentados são irreversíveis e não desaparecem com a diminuição ou suspensão da terapia.

A etiopatogenia dos grânulos pigmentados ainda é desconhecida. Uma hipótese bem aceita é que as alterações são o resultado da interação entre o fármaco e a luz ultravioleta, que passa através da córnea e do cristalino, causando desnaturação e opacificação das proteínas expostas.

Antiinflamatórios não esteróides

Os antiinflamatórios não esteróides raramente produzem efeitos tóxicos oculares. A incidência de toxicidade corneana associada com o uso de indometacina está em torno de 11 a 16%. As lesões corneanas aparecem como opacidades finas salpicadas no estroma ou apresentam uma distribuição do tipo verticilata, lembrando a ceratopatia por cloroquina. Essas alterações corneanas diminuem ou desaparecem após o sexto mês da suspensão do tratamento com indometacina.

Os sintomas, associados com as opacidades corneanas, podem variar de uma discreta sensibilidade à luz a uma intensa fotofobia. A sensibilidade corneana é normal. A natureza benigna das opacidades corneanas torna desnecessário diminuir ou suspender o tratamento, exceto nos casos em que ocorre severa toxicidade corneana, com diminuição da acuidade visual.

Fármacos fotossensibilizantes

Fármacos fotossensibilizantes são compostos que absorvem a radiação visível e ultravioleta, e sofrem reações fotoquímicas, resultando em modificações de moléculas adjacentes aos tecidos. Fármacos sensibilizantes, como os psoralenos, são amplamente utilizados no tratamento da psoríase e do vitiligo e, nesses pacientes, pode haver a formação de catarata.

Sais de ouro

Medicamentos à base de sais de ouro, administrados por via oral ou parenteral, são utilizados para o tratamento da artrite reumatóide. Após uso prolongado, pode ocorrer a crisiase, que é a deposição de ouro em vários tecidos. A crisiase ocular pode envolver a conjuntiva, a córnea e o cristalino.

A crisiase corneana consiste em numerosas e diminutas partículas de coloração, variando de marrom-amarelada à violeta, distribuídas irregularmente no estroma. A crisiase cristalínica aparece como um depósito fino, com aparência de pó amarelado reluzente. Estes depósitos não causam distúrbios visuais ou outros sintomas e desaparecem entre 3 a 6 meses após a suspensão do medicamento. Podem ocorrer também crisiase na conjuntiva, conjuntivite e dermatite exfoliativa das pálpebras.

Corticóides

A relação entre o uso de corticóides e desenvolvimento de catarata está bem estabelecida há muito tempo. Os esteróides sistêmicos podem produzir catarata subcapsular posterior, que é clinicamente idêntica às cataratas de outras etiologias, como as produzidas por exposição à radiação ionizante. Mesmo quando o corticóide é reduzido ou descontinuado, a catarata permanece inalterada.

Os primeiros trabalhos sobre administração sistêmica de corticóides e indução de catarata sugeriam que a dose e a duração do tratamento estavam correlacionadas. Atualmente, admite-se que a possibilidade de formação de catarata deve estar mais relacionada à suscetibilidade individual do que à dose e duração da terapia. Também existem diferentes suscetibilidades entre os grupos étnicos. Os hispânicos são aparentemente mais predispostos à catarata induzida por corticóides do que os anglo-saxões e os negros. Sugeriu-se, também, que crianças são mais suscetíveis que adultos para desenvolver catarata induzida por corticóides, ocorrendo com doses mais baixas e em menos tempo.

Amiodarona

A amiodarona tem sido utilizada por muitos anos para o tratamento de arritmias cardíacas. Desde o início de sua utilização clínica, foi observado ser causadora de ceratopatia.

A ceratopatia pode ocorrer já no sexto dia após o início do tratamento mas é mais freqüente após 1 a 3 meses, quando todos os pacientes apresentam alterações corneanas. Os depósitos são bilaterais, freqüentemente assintomáticos e facilmente observados na lâmpada de fenda.

Ao interromper o tratamento com amiodarona, a ceratopatia diminui gradativamente e desaparece entre 6 a 18 meses. Sua intensidade parece estar relacionada com a dose total administrada e com a duração

do tratamento. Entretanto, é possível que pacientes com pequenas doses de amiodarona apresentem ceratopatia intensa, enquanto outros, com altas doses, desenvolvam apenas alteração moderada da córnea.

Opacidades cristalínias induzidas por amiodarona também podem ocorrer. Depósitos finos na região subcapsular anterior do cristalino ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com doses moderadas ou altas (600 a 800 mg por dia), do sexto ao décimo oitavo mês. Os depósitos são pequenos, de coloração marrom-dourada ou branco-amarelada.

Os sintomas associados com as alterações corneanas e cristalínias induzidas pela amiodarona são mínimos ou ausentes. As opacidades no cristalino, geralmente, não produzem sintomas visuais mas a ceratopatia moderada ou severa pode levar a queixas de visão turva, embaçamento, halos em torno das luzes ou fotofobia. A acuidade visual geralmente é normal mas poderá estar discretamente diminuída, se a ceratopatia for severa.

3.2. Fármacos que afetam a conjuntiva e as pálpebras

Os efeitos dos fármacos na conjuntiva e pálpebras podem ser irritativos, alérgicos ou inclusão de pigmentos.

A descoloração da conjuntiva, esclera e pele exposta tem sido observada com o uso dos derivados fenotiazínicos. Essa síndrome óculo-dérmica está geralmente associada a depósitos pigmentados na área interpalpebral da conjuntiva bulbar, principalmente perto do limbo. A conjuntiva palpebral não está envolvida. Os pacientes em uso de 500 a 3.000 mg ao dia, por mais de um ano, podem desenvolver descoloração da pele exposta, pálpebras e conjuntiva bulbar. Há relatos também de conjuntivite alérgica e edema de pálpebra associados com o uso de fenotiazínicos. Em usuários de *Cannabis* ocorre hiperemia conjuntival, sensação de olho seco e edema palpebral.

Tabela 2. Efeitos de determinados fármacos na conjuntiva e nas pálpebras.

Fármaco	Uso/Ação	Efeitos Colaterais
Alfadornase	mucolítico	conjuntivite
Barbitúricos	anticonvulsivantes	dermatite, edema de pálpebra e ptose
Cidofovir	antiviral	conjuntivite, ambliopia, irite, uveíte, diminuição da pio, hipotonia ocular, descolamento de retina
Citarabina	antineoplásico	conjuntivite, toxicidade corneana, fotofobia, visão borrada.
Cloroquina	antimalárico, anti-reumático	ptose palpebral
Clorpromazina	neuroléptico	descoloração da conjuntiva e pálpebras
Dimercaprol	quelante (metais pesados)	blefaroespasmos, conjuntivite, lacrimejamento, ardor ocular
Ferro (uso parenteral)	antianêmico	conjuntivite, visão borrada
Fluorouracil	antineoplásico	conjuntivite, distúrbios visuais, nistagmo
Glipizida	antidiabético	conjuntivite, visão borrada, dor ocular
Isotretinoína	antiacnéico	blefarconjuntivite, olho seco e intolerância à lente de contato, opacidades corneanas, catarata, visão borrada
Loratadina	antialérgico	conjuntivite, visão borrada, dor ocular
Nedocromil	profilaxia da asma	conjuntivite, irritação, ardor, hiperemia, fotofobia
Oseltamivir	antiviral	conjuntivite
Piridostigmina	antídoto do bloqueio neuromuscular	hiperemia conjuntival, miose, lacrimejamento, diplopia
Ribavirina	antiviral	conjuntivite
Sais de Ouro	anti-reumáticos	depósito de ouro na conjuntiva, conjuntivite, irite, úlcera de córnea
Salicilatos	antiinflamatórios	conjuntivite alérgica, associada à urticária das pálpebras
Sulfonamidas	antibacterianos	edema de pálpebra, conjuntivite e quemose
Tetraciclina	antibacteriano	cistos de inclusão pigmentados na conjuntiva
Toxina Botulínica (tipo A)	paralisante muscular	blefaroespasmos, ptose, edema de pálpebras, olho seco, lagofitmo, fotofobia, lacrimejamento, diplopia, desorientação espacial, ectrópio, entrópico, hemorragia retrobulbar

3.3. Fármacos que afetam o sistema lacrimal

O filme lacrimal humano consiste em uma combinação de secreções da glândula lacrimal, glândula de Meibômio e das células caliciformes da conjuntiva. A secreção lacrimal aquosa, proveniente da glândula lacrimal, é controlada pelo sistema nervoso autônomo. A glândula lacrimal é innervada por fibras colinérgicas vindas do sétimo par craniano e por fibras adrenérgicas vindas do plexo pericarotídeo. A lágrima é formada por 98,2% de água e 1,8% de sólidos. Logo, fármacos que afetam direta ou indiretamente o sistema nervoso autônomo, podem causar hipersecreção ou, mais freqüentemente, olho seco.

Muitas drogas podem afetar a secreção aquosa e alterar os constituintes da lágrima ou aparecer na lágrima após administração sistêmica. As queixas

de lacrimejamento, sensação de olho seco, infecção ocular ou intolerância a lentes de contato podem estar relacionadas à ação na lágrima de uma grande variedade de drogas.

Os agentes que mais reduzem a secreção lacrimal são os anticolinérgicos e os anti-histamínicos. Ambos estão presentes em muitos medicamentos de venda livre como sedativos, antidiarréicos e descongestionantes nasais.

Há redução da produção lacrimal após o uso da *Cannabis*, sintoma que vem associado com a sensação de ressecamento das mucosas. O uso crônico, entretanto, pode aumentar a secreção lacrimal em algumas pessoas. O tetraidrocannabinol pode estar presente em pequenas quantidades na lágrima de usuários.

Outro fármaco que afeta o sistema lacrimal é a rifampicina, que provoca alteração na coloração da lágrima.

Tabela 3. Fármacos que diminuem a secreção lacrimal.

Fármaco	Efeitos Colaterais
Análogos da vitamina A (isotretinoína)	olho seco, intolerância ao uso de lentes de contato
Ansiolíticos (diazepam)	olho seco
Anticolinérgicos (atropina, escopolamina, oxibutinina)	ressecamento das membranas mucosas
Antidepressivos (amitriptilina, doxepina)	olho seco
Anti-histamínicos (clorfeniramina, difenidramina, loratadina)	a alteração da integridade do filme lacrimal e a diminuição da produção de mucina agravam os sintomas da ceratoconjuntivite <i>sicca</i>
Bloqueadores β -adrenérgicos (atenolol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, practolol, propranolol, timolol)	olho seco, redução de lisozima na lágrima
Fenotiazínicos (clorpromazina, tioridazina)	olho seco

Fármacos que aumentam a secreção lacrimal

Diversos fármacos aumentam a secreção lacrimal como os agonistas adrenérgicos (efedrina), anti-hipertensivos (reserpina, hidralazina), agonistas colinérgicos (pilocarpina, betanecol), inibidores da MAO (neostigmina, fisostigmina), antineoplásicos (doxorubicina), hipnóticos (midazolam) e quelantes (dimercaprol, EDTA).

3.4. Fármacos que afetam a pupila

O tamanho e a função pupilar podem ser afetados por estímulo autônomo periférico ou por impulso de ação central. A íris é um excelente indicador da ação autônoma pelo delicado balanço entre a innervação adrenérgica e colinérgica do músculo dilatador e do esfíncter da íris, respectivamente. A ação direta nesses músculos de adrenérgicos ou colinérgicos pode alterar o tamanho e a função da íris.

Midríase

Anticolinérgicos, como a atropina, podem causar midríase significativa. A administração sistêmica de 2 mg ou mais pode levar à dilatação da pupila e cicloplegia. A escopolamina, um derivado semi-sintético da atropina, é utilizada na forma de adesivo para liberação transdérmica do fármaco para prevenir enjoos em automóveis, barcos e aviões. Podem ocorrer midríase e diminuição da resposta pupilar à luz, se o dispositivo for utilizado por mais de três dias. Pode ocorrer também contaminação direta do olho pelos dedos, após a colocação do adesivo.

Outros anticolinérgicos que podem provocar midríase e visão borrada são a propanetelina e a oxibutinina, que provocam também diminuição da produção de lágrima, ambliopia e cicloplegia. O triexifenidil, um anticolinérgico usado no tratamento da doença de Parkinson, pode produzir midríase, visão borrada e aumento da PIO.

Estimulantes do Sistema Nervoso Central, como a anfetamina e a cocaína, podem provocar midríase e diminuição da resposta pupilar à luz. Em pacientes com seio cameral estreito, a midríase pode precipitar crise de glaucoma agudo. A dopamina também pode provocar midríase.

Depressores do Sistema Nervoso Central como os barbitúricos têm pequeno efeito na pupila, porém, no envenenamento agudo ou crônico, a reação pupilar à luz apresenta-se bastante lenta. Os benzodiazepínicos podem, ocasionalmente, produzir midríase, possivelmente pelo seu efeito colateral anticolinérgico.

Os antialérgicos como a hidroxizina podem produzir midríase, visão borrada, fotofobia, anisocoria, cicloplegia e aumento da PIO.

Miose

Podem causar miose os opiáceos como heroína, morfina, codeína, meperidina (petidina), metadona, nalbufina, oxicodona e tintura de ópio (elixir paregórico), e ainda anticolinérgicos como fisostigmina e neostigmina, anestésicos gerais como alfentanil, fentanil e sufentanil, e agonistas colinérgicos como o betanecol.

Como a absorção sistêmica de drogas que inibem a colinesterase pode resultar em miose e essas substâncias podem estar presentes em inseticidas, é importante pesquisar a possibilidade de exposição a estes produtos.

3.5. Fármacos que afetam a musculatura extra-ocular

Os fármacos que afetam o sistema nervoso autônomo, o sistema vestibular ou que causam efeitos extrapiramidais estão associados com manifestações oculares como nistagmo, diplopia e paralisia da musculatura extra-ocular.

Vários fármacos podem estar associados ao aparecimento de nistagmo, incluindo os salicilatos, anti-histamínicos, sais de ouro e barbitúricos. A diplopia induzida por medicamentos pode estar associada a substâncias de ação no sistema nervoso central, tais como os fenotiazínicos, ansiolíticos e antidepressivos.

O álcool afeta os movimentos oculares, quando as concentrações sanguíneas atingem 60 a 100 mg/dL.

Tabela 4. Fármacos que afetam a musculatura extra-ocular.

Fármacos	Uso/Ação	Efeitos Colaterais
Ácido nalidíxico	anti-infeccioso	nistagmo, distúrbios visuais
Ácido valproico	anticonvulsivante	diplopia, visão borrada
Carbamazepina	anticonvulsivante	nistagmo, diplopia, visão borrada
Carbinoxamina + Pseudoefedrina	descongestionante nasal de uso sistêmico	diplopia
Cetamina	anestésico geral	nistagmo, diplopia, aumento da PIO
Clonazepam	anticonvulsivante	nistagmo, visão borrada
Clorfeniramina	antialérgico	diplopia, visão borrada
Diazepam	ansiolítico	diplopia, visão borrada
Digoxina	cardiotônico	diplopia, visão borrada, halos, visão verde ou amarela, fotofobia, luzes piscantes
Dimenidrinato	antiemético	diplopia, visão borrada
Fluorouracil	antineoplásico	nistagmo, distúrbios visuais, conjuntivite
Gabapentina	anticonvulsivante	nistagmo, diplopia
Lamotrigina	anticonvulsivante	nistagmo, diplopia, ambliopia
Lidocaína	anestésico local injetável	diplopia, visão borrada
Lorazepam	ansiolítico	nistagmo, diplopia
Mexiletina	antiarrítmico	diplopia
Midazolam	hipnótico	diplopia, visão borrada, lacrimejamento
Neostigmina	agente colinérgico	diplopia, miose, lacrimejamento, eritema conjuntival
Oxcarbazepina	anticonvulsivante	nistagmo, diplopia, visão anormal
Piperazina	anti-helmíntico	nistagmo, visão anormal
Pralidoxima	antídoto (organofosforados)	diplopia, visão borrada
Primidona	anticonvulsivante	nistagmo, diplopia
Procarbazina	antineoplásico	nistagmo, diplopia, fotofobia
Topiramato	anticonvulsivante	nistagmo, diplopia, visão anormal
Toxina Botulínica (tipo A)	paralisante muscular	diplopia, blefaroespasma, ptose, edema de pálpebras, olho seco, lagofalmo, fotofobia, lacrimejamento, desorientação espacial, estrabismo, entropion, hemorragia retrobulbar

3.6. Fármacos que causam miopia

Alguns fármacos podem causar miopia quando usados por via oral. Geralmente, a miopia é de aparecimento agudo, após a administração do agente, e permanece por dias ou semanas após a suspensão do medicamento.

Os fármacos que mais frequentemente produzem miopia são as sulfonamidas, mas diuréticos como a hidroclorotiazida e a acetazolamida também já foram descritos como causas de miopia transitória. Em geral, a miopia transitória resulta de edema do corpo ciliar, edema cristalino ou espasmo de acomodação.

3.7. Fármacos que causam ciclopia

Alguns fármacos administrados sistemicamente são bem conhecidos pela sua propriedade anticolinérgica moderada. Nesse grupo estão incluídos os ansiolíticos, anti-histamínicos e antidepressivos. Os sulfatiazínicos podem causar paralisia da acomodação, mas os fármacos mais frequentemente associados com ciclopia são os fenotiazínicos e a cloroquina.

Insuficiência acomodativa acompanhada de dificuldade para leitura é um efeito frequente em pacientes tratados com cloroquina a longo prazo. A insuficiência acomodativa é de início rápido, parece estar relacionada com a dose, porém é reversível com a diminuição ou suspensão da medicação.

Tabela 3. Fármacos que causam ciclopia.

Fármaco	Uso/Ação	Efeitos Colaterais
Atropina	anticolinérgico	ciclopia, midríase, fotofobia, aumento PIO
Escopolamina	anticolinérgico	ciclopia, midríase, fotofobia, visão borrada, aumento da PIO
Hidroxizina	antialérgico	ciclopia, midríase, fotofobia, visão borrada, anisocoria, aumento da PIO
Hiosciamina (isômero levôgiro da atropina)	anticolinérgico	ciclopia, midríase, fotofobia, visão borrada, aumento da PIO
Oxibutinina	anticolinérgico	ciclopia, midríase, ambliopia, fotofobia, visão borrada, aumento da PIO, diminuição da produção de lágrima

3.8. Fármacos com ação sobre a pressão intra-ocular

Vários fármacos produzem alterações na pressão intra-ocular (PIO). Alguns que dilatam a pupila podem causar crise aguda ou subaguda de glaucoma por fechamento do ângulo.

Os corticóides aumentam a PIO, mesmo em olhos com seio cameral aberto e os pacientes glaucomatosos são mais sensíveis à ação hipertensora ocular dos corticóides sistêmicos. Os corticóides podem dificultar a saída do humor aquoso em pacientes suscetíveis, e existem evidências que possam aumentar a formação de humor aquoso, levando a um aumento da PIO. Pacientes em tratamento a longo prazo com esteróides sistêmicos podem acumular grandes quantidades de mucopolissacarídeos no trabeculado, obstruindo a saída de humor aquoso por hidratação da malha trabecular.

Pacientes com câmara anterior muito rasa podem desenvolver glaucoma por fechamento do ângulo e as drogas que dilatam a pupila, como os anticolinérgicos

e os adrenérgicos potentes, podem desencadear este efeito. Alguns autores, entretanto, mostraram que o risco de elevação da PIO com medicação anticolinérgica sistêmica é muito pequeno, mesmo em pacientes com seio cameral estreito.

Outros fármacos como os bloqueadores β -adrenérgicos e os glicosídeos cardíacos, podem reduzir a PIO. O álcool etílico pode abaixar a PIO em olhos normais e, mais acentuadamente, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto.

3.9. Fármacos que afetam a retina

Inúmeros fármacos podem estar associados com toxicidade retiniana. Essa toxicidade pode ocorrer por vários mecanismos como dose excessiva, efeito colateral, efeito secundário, hipersensibilidade ou fotossensibilização. Dependendo do fármaco, dose e duração do tratamento, assim como quando é diagnosticada precocemente, os efeitos de toxicidade retiniana são geralmente reversíveis.

Tabela 5. Fármacos que afetam a PIO.

Fármaco	Uso/Ação	Efeitos Colaterais
Ácido aminocapróico	antifibrinolítico	glaucoma, lacrimejamento
Amilorida	diurético	aumento da PIO, distúrbios visuais
Amitriptilina	antidepressivo	aumento da PIO, visão borrada
Atropina	anticolinérgico	aumento da PIO, visão borrada, fotofobia, midríase, cicloplegia
Cetamina	anestésico geral	diplopia, nistagmo, aumento da PIO
Cidofovir	antiviral	diminuição da PIO, hipotonia ocular, ambliopia, irite, conjuntivite, uveíte, descolamento de retina
Corticóides	AINE	glaucoma, catarata
Desipramina	antidepressivo	aumento da PIO, visão borrada
Epinefrina	agonista adrenérgico	precipitação ou exacerbação do glaucoma de ângulo fechado
Escopolamina	anticolinérgico	visão borrada, fotofobia, midríase, cicloplegia, aumento da PIO
Hidroxizina	antialérgico	visão borrada, fotofobia, midríase, anisocoria, cicloplegia, aumento da PIO
Hiosciamina (isômero levôgiro da atropina)	anticolinérgico	visão borrada, fotofobia, midríase, cicloplegia, aumento da PIO
Homatropina	anticolinérgico	conjuntivite folicular, visão borrada, aumento da PIO
Imipramina	antidepressivo	visão borrada, aumento da PIO
Nortriptilina	antidepressivo	visão borrada, aumento da PIO
Succinilcolina	bloqueador neuromuscular	aumento da PIO
Triexifenidil	anticolinérgico	visão borrada, midríase, aumento da PIO

Tabela 6. Fármacos que afetam a função retiniana.

Fármacos	Uso/Ação	Efeitos Colaterais
Ácido tranexâmico	antifibrinolítico	obstrução venosa central da retina, anormalidades visuais
Azatioprina	antineoplásico	retinopatia
Cidofovir	antiviral	descolamento de retina, diminuição da PIO, hipotonia ocular, ambliopia, irite, conjuntivite, uveíte
Cloroquina	antimalárico, anti-reumático	alterações na pigmentação da retina, defeitos no campo visual, perda da visão de cores
Clorpromazina	neuroléptico	pigmentação na retina, visão borrada
Deferoxamina	quelante de ferro	alterações do epitélio pigmentar da retina, visão borrada, catarata, diminuição da visão noturna
Didanosina	antiviral	despigmentação da retina, neurite óptica
Ganciclovir	antiviral	descolamento de retina, fotofobia, visão anormal, perda da visão
Glicosídeos cardíacos	cardiotônicos	distúrbios da visão de cores
Hidroxicloroquina	antimalárico, anti-reumático	retinite, degeneração macular, defeitos no campo visual, perda da visão de cores, diminuição da visão noturna, cegueira
Indometacina	antiinflamatório não hormonal	alterações na pigmentação da retina, defeitos no campo visual, perda da visão de cores
Isotretinoína	antiacnéico	dificuldade para adaptação à visão noturna
Quinina	antimalárico, anti-reumático	dificuldade para adaptação à visão noturna, defeito no campo visual
Salicilatos	antiinflamatórios não hormonais	hemorragias retinianas

Cloroquina e hidroxicloroquina

A primeira evidência da retinopatia por cloroquina é uma alteração fina na pigmentação da região macular. Com a progressão das alterações pigmentares na mácula, desenvolve-se a configuração clássica que consiste em uma hiperpigmentação granular envolta por uma zona de despigmentação, que, por sua vez, é rodeada por outro anel pigmentado. Esse quadro clínico pode variar em intensidade e é característico da retinopatia por cloroquina.

Nos casos avançados de toxicidade retiniana, as arteríolas podem tornar-se atenuadas e ocorrer palidez de papila. Pode haver edema de mácula em alguns casos. Geralmente, o envolvimento é simétrico e bilateral mas, ocasionalmente, a toxicidade pode afetar mais um olho do que o outro.

Apesar de o campo visual ser normal em alguns casos de alterações pigmentares maculares, em geral, a perda do campo visual se relaciona com o grau de lesão retiniana. O defeito de campo visual, típico da retinopatia por cloroquina, consiste em escotomas centrais ou paracentrais, podendo estes últimos tornarem-se confluentes e formarem um escotoma em anel.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia por cloroquina são: dose diária, duração do tratamento, níveis plasmáticos e idade do paciente. A maioria dos casos ocorre em pacientes com doses altas, acima de 500 mg por dia, e em tratamentos prolongados. A incidência de retinopatia aumenta com a idade.

A retinopatia por cloroquina tende a permanecer estável após a suspensão da terapia. Em alguns pacientes, a maculopatia pode ser reversível; em outros, pode haver progressão das alterações, mesmo após a suspensão do tratamento. A diminuição progressiva da acuidade visual pode ocorrer até 5 anos após a suspensão da cloroquina.

O risco de desenvolvimento de retinopatia associada a hidroxicloroquina é bem menor do que com cloroquina.

Quinina

Há muitos anos, a quinina vem sendo utilizada para o tratamento da malária. Atualmente, também é utilizada para o tratamento da miotonia congênita e câimbras. A toxicidade da quinina é conhecida há muitos anos e ainda é utilizada em doses excessivas em tentativas de aborto e suicídio. A ingestão acidental de quinina pode causar sérios efeitos colaterais, entre os quais a perda abrupta da visão.

Reações tóxicas moderadas caracterizam-se por uma discreta diminuição da acuidade visual, fraqueza e confusão mental. Nos casos mais severos, os sintomas podem consistir em súbita e completa

perda da visão, tontura e surdez. As formas mais graves de toxicidade à quinina podem apresentar colapso circulatório. Pacientes com ingestão aguda de altas doses de quinina podem apresentar perda da percepção luminosa em ambos os olhos com pupilas dilatadas e não reativas à luz. Os pacientes podem queixar-se de diminuição da visão noturna. A visão de cores é sempre normal. O exame de fundo de olho pode revelar palidez do nervo óptico, constrição das arteríolas, dilatação venosa e edema de retina.

Glicosídeos cardíacos

Os digitálicos têm sido amplamente utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e algumas arritmias. Os sintomas mais frequentes são alterações na visão de cores, escotomas e diminuição da acuidade visual. Em geral, os sintomas oculares ocorrem antes das alterações cardíacas da intoxicação digitálica.

A digoxina pode diminuir a aderência da retina ao epitélio pigmentado, facilitando, dessa forma, o descolamento de retina. Os distúrbios da visão de cores podem ocorrer tanto com a digoxina como com a digitoxina e a sua severidade está relacionada com os níveis séricos do glicosídeo.

Antiinflamatórios não esteróides

Os antiinflamatórios não esteróides são utilizados no tratamento de alterações músculo-esqueléticas, artrite e gota pela sua ação analgésica, antiinflamatória e antipirética. São amplamente utilizados e raramente apresentam toxicidade retiniana.

O uso prolongado e em altas doses de salicilatos pode levar ao aparecimento de hemorragias retinianas pelo seu efeito anticoagulante.

A terapia com indometacina pode levar a alterações pigmentares na mácula e em outras áreas da retina. As lesões geralmente consistem em uma pigmentação dispersa no epitélio pigmentado da retina na região perifoveal e áreas de despigmentação em volta da mácula. As alterações na acuidade visual, campo visual e adaptação no escuro vão depender da severidade da retinopatia.

Após a suspensão do tratamento, os distúrbios funcionais associados com a retinopatia geralmente melhoram, porém as alterações pigmentares da retina são quase sempre irreversíveis.

3.10. Fármacos que afetam o nervo óptico

No diagnóstico diferencial das neuropatias ópticas, a toxicidade a drogas deve sempre estar incluída. O uso de substâncias como quinina e álcool durante a gravidez pode levar à hipoplasia do nervo óptico.

Tabela 7. Fármacos que afetam o nervo óptico.

Fármacos	Uso/Ação	Efeitos Colaterais
Alopurinol	antigotoso	neurite óptica, catarata
Amiodarona	antiarritmico	neurite óptica, papilite, microdepósitos corneais, fotofobia, diminuição da visual, amaurose
Carmustina	antineoplásico	neurite óptica, retinite
Cisplatina	antineoplásico	neurite óptica, papiledema
Cloranfenicol	antibacteriano	neurite óptica e retrobulbar
Corticóides	antiinflamatórios	pseudotumor cerebral
Didanosina	antiviral	neurite óptica, despigmentação da retina
Etambutol	antituberculoso	neurite retrobulbar, diminuição da acuidade visual, diminuição da percepção do verde e do vermelho
Etionamida	antituberculoso	neurite óptica
Hormônios femininos	anticoncepcionais	pseudotumor cerebral
Isoniazida	antituberculoso	neurite óptica
Penicilamina	quelante	neurite óptica

Etambutol

Usado para o tratamento da tuberculose, o etambutol pode causar diminuição da acuidade visual, perda de campo visual e alteração da visão de cores. Os sinais de toxicidade ocular ocorrem na forma de neurite retrobulbar e podem aparecer após as primeiras semanas de tratamento, embora seja mais freqüente após vários meses de tratamento.

A forma mais freqüente de neurite retrobulbar está associada à perda da acuidade visual por escotomas centrais e paracentrais e distúrbios da visão de cores. Essa forma é causada por alterações das fibras centrais do nervo óptico.

A forma menos freqüente atinge as fibras periféricas, causando defeitos no campo visual periférico. Raramente, o etambutol produz manifestações retinianas visíveis à oftalmoscopia, como hiperemia e edema da papila, hemorragias em chama de vela na papila e na retina e edema macular. Essas alterações podem progredir para atrofia do nervo óptico.

As primeiras alterações, na visão de cores, podem ocorrer antes das alterações da acuidade visual e do campo visual. Uma vez instaladas, essas alterações podem progredir, mesmo após a suspensão da medicação; entretanto, o mais comum é melhorar a acuidade e o campo visual após descontinuar o etambutol.

A melhora dos sintomas depende da extensão da lesão do nervo óptico pelo etambutol. Se a toxicidade ocular não for diagnosticada precocemente, pode ocorrer perda permanente da visão. A toxicidade ocular associada à terapia com etambutol é relacionada à doses superiores a 15 mg/kg ao dia.

Cloranfenicol

É usado no tratamento da febre tifóide, meningite bacteriana e algumas infecções anaeróbicas. Pelo grande risco de toxicidade sistêmica, incluindo discrasias sangüíneas e óbito, reserva-se esse antibiótico para situações onde outros antibióticos menos tóxicos não são eficazes.

O cloranfenicol pode causar neurite óptica e retrobulbar, com diminuição bilateral da acuidade visual. A papila óptica geralmente apresenta-se edemaciada e hiperêmica e há aumento do calibre e da tortuosidade das veias retinianas com hemorragias na região peripapilar. Pode evoluir para atrofia da papila.

A maior parte dos casos de neurite óptica, associados com a terapia com cloranfenicol, ocorre em crianças com fibrose cística que estão sendo tratadas com doses diárias de 1 a 6 g. Os sintomas visuais podem ocorrer precocemente, após 10 dias de tratamento; entretanto, a toxicidade ocular é mais freqüente após vários meses de tratamento.

4. BIBLIOGRAFIA

- ABIB, F.C. *Terapêutica Farmacológica em Oftalmologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2003.
- BARTLETT, J.D.; JAANUS, S.D. *Clinical Ocular Pharmacology*. 3.ed. Newton, MA: Butterworth-Heinemann, 1995.
- BITTENCOURT, P.; WADE, P.; RICHENS, A. Blood alcohol and eye movements. *Lancet*, v.16, p.981, 1980.
- BLACKMAN, M.J.; PECK, G.L.; OLSEN, T.G. Blepharocconjunctivitis: A side effect of 13-cis-retinoic acid therapy for dermatologic disease. *Ophthalmology*, v.86, p.753-758, 1979.

- BROTHERS, D.M.; HIDAYAT, A.A. Conjunctival pigmentation associated with tetracycline medication. *Ophthalmology*, v.88, p.1212-1215, 1981.
- COUTINHO, D. *Farmacologia e Terapêutica Ocular*. Rio de Janeiro: Rio Med, 1994.
- ELLIS PP. *Ocular Therapeutics and Pharmacology*. 7.ed. St. Louis: Mosby, 1985.
- FRAUNFELDER, F.T. *Drug induced ocular side effects and drug interactions*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982.
- FRAUNFELDER, F.T.; MEYER, M.S. Ocular Toxicology. In: DUANE, T.G.; JAEGER, E.A. eds. *Clinical Ophthalmology*. Hagerstown: Harper & Row, v5, cap.37, 1987.
- FRAUNFELDER, F.T.; ROY, F.H. *Current Ocular Therapy*. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000.
- GARRETT, C.R. Optic neuritis in a patient on ethambutol and isoniazid evaluated by visual evoked potentials: Case report. *Military Med.*, v.150, p.43-46, 1985.
- GOODMAN AND GILMAN'S - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9.ed. New York: MacGraw-Hill, 1996.
- HAVENER, W.H. *Ocular Pharmacology*. 6.ed. St. Louis: Mosby, 1994.
- KARMON, G.; SAVIR, H.; ZEVIN, D. Bilateral optic neuropathy due to combined ethambutol and isoniazid treatment. *Ann. Ophthalmol.*, v.11, p.1013-1017, 1979.
- KEITH, C.G. Optic atrophy induced by chloramphenicol. *Br. J. Ophthalmol.*, v.48, p.567-570, 1964.
- KONERU, P.B.; LIEN, E.J.; KODA, R.T. Oculotoxicities of systemically administered drugs. *J. Ocul. Pharmacol.*, v.2, p.385-404, 1986.
- LERMAN, S. Photosensitizing drugs and their possible role in enhancing ocular toxicity. *Ophthalmology*, v.93, p.304-313, 1986.
- LIMA RL. *Manual de Farmacologia Clínica Terapêutica e Toxicológica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- MARTINDALE - *The Extra Pharmacopoeiae*. 33.ed., London: The Pharmaceutical Press, 2002.
- MAUGER, T.F.; CRAIG, E.L. *Mosby's Ocular Drug Handbook*. St. Louis: Mosby, 1996.
- MCCORMICK, S.A.; DI BARTOLOMEO, G.; RAJU, V.K. Ocular chrysiasis. *Ophthalmology*, v.92, p.1432-1435, 1985.
- PAVAN-LAGSTON & DUNKEL. *Handbook of Ocular Drug Therapy and Ocular Side Effects of Systemic Drugs*. Boston: Little, Brown and Co., 1991.
- RHEE, D.J.; PYFER, M.E. *Manual das Doenças Oculares "Wills Eye Hospital"*. 3.ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 2002.
- TAKEMOTO, C.K.; HODDING, J.H.; KRAUS, D.M. *Pediatric Dosage Handbook*. 8.ed., Hudson: Lexi-Comp Inc, 2002.
- TINTINALLI, J.E.; KELEN, G.D.; STAPCZYNSKI, J.S. *Emergency Medicine*. 5.ed., New York: MacGraw-Hill, 2000.
- VITA S°, J.B. *Farmacologia & Terapêutica Ocular*. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 1998.
- WEIDLE, E.G. Lenticular chrysiasis in oral chrysotherapy. *Am. J. Ophthalmol.*, v.103, p.240-241, 1987.
- WOODARD, D.R.; WOODARD, R.B. *Handbook of Drugs in Primary Eyecare*. Norwalk: Appleton & Lange, 1991.
- YAMAMOTO, G.K. Ocular drug toxicity. In: LANGSTON-PAVAN, D. *Manual of ocular diagnosis and therapy*. Boston: Little Brown, Chap 15, 1980.
- ZANINI, A.C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 5.ed., São Paulo: Atheneu, 1994.
- ZIMMERMAN, T.J.; KOONER, K.S.; SHARIR, M.; FECHTNER, R.D. *Textbook of Ocular Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

PARTE 5

Toxicologia de Alimentos

5.1.

Metais em Alimentos

Paulo Eduardo de Toledo Salgado

SUMÁRIO

- | | |
|---|---|
| 1. Introdução | 4.5. Prevenção |
| 2. Alumínio | 5. Cádmio |
| 2.1. Fontes de exposição | 5.1. Fontes de exposição |
| 2.2. Toxicocinética | 5.2. Toxicocinética |
| 2.3. Efeitos tóxicos | 5.3. Efeitos tóxicos |
| 2.4. Interações com outras substâncias químicas | 5.4. Relações dose-resposta |
| 2.5. Prevenção | 5.5. Interações com outras substâncias químicas |
| 3. Arsênio | 5.6. Prevenção |
| 3.1. Fontes de exposição | 6. Mercúrio |
| 3.2. Toxicocinética | 6.1. Fontes de exposição |
| 3.3. Efeitos tóxicos | 6.2. Toxicocinética |
| 3.4. Interações com outras substâncias químicas | 6.3. Efeitos tóxicos |
| 3.5. Prevenção | 6.4. Relações dose-resposta |
| 4. Chumbo | 6.5. Interações com outras substâncias químicas |
| 4.1. Fontes de exposição | 6.6. Prevenção |
| 4.2. Toxicocinética | 7. Outras informações |
| 4.3. Efeitos tóxicos | 8. Bibliografia |
| 4.4. Interações com outras substâncias químicas | |
-

1. INTRODUÇÃO

Todas as formas de vida são afetadas pela presença de metais. Alguns desses elementos são benéficos, enquanto outros, são danosos aos sistemas biológicos, dependendo da dose e da forma química em que se encontram.

A presença de determinados metais nos alimentos depende da localização geográfica e das condições em que se encontram o solo e a água. A presença destes metais pode ser controlada, quer limitando o uso de determinados produtos agrícolas que contenham metais, quer impedindo o uso de água contaminada ou, então, proibindo a produção de alimentos em águas e solos contaminados.

Entre os elementos mais conhecidos cerca de 50 são encontrados em concentrações mensuráveis nos sistemas biológicos, e destes, onze podem ser classificados como elementos de traço. Esses elementos são essenciais ao organismo e são encontrados em quantidades muito limitadas no organismo humano. Observa-se que oito destes onze elementos estão classificados no período quatro da tabela periódica, sugerindo uma ótima relação entre o tamanho do núcleo e a disponibilidade de elétrons para interagir com as moléculas orgânicas presentes nos sistemas biológicos. São eles: vanádio (V), cromo (Cr), manganês (Mn), ferro (Fe), cobalto (Co), cobre (Cu), zinco (Zn), molibdênio (Mo) e os não metais selênio (Se), flúor (F) e iodo (I).

Os elementos de traço são componentes essenciais de estruturas biológicas, todavia, em concentrações superiores àquelas necessárias para as funções biológicas, poderão ser tóxicos. Os elementos não essenciais que possuem características atômicas similares aos essenciais, podem imitar a reatividade desses elementos e causar alterações indesejáveis ao sistema biológico.

Segundo Luk, Jensen e Culotta (2003), os sistemas biológicos para lidar com a dualidade essencialidade/toxicidade desenvolveram habilidade de reconhecer um metal e liberá-lo no alvo, sem permitir que o metal participe de reações tóxicas.

Luckey e Venugopal, em 1977, classificaram os elementos em três grupos fundamentais:

A. Elementos essenciais

Macroelementos: necessários na ordem de grama (sódio, potássio, magnésio e cálcio).

Elementos em traço: necessários na ordem de miligrama (ferro, zinco, cobre e manganês).

Elementos em ultratraço: necessários na ordem de micrograma-nanograma (vanádio, cromo, molibdênio, cobalto, níquel, silício, arsênio, selênio e boro).

B. Microcontaminantes ambientais

São elementos de origem natural e/ou de atividade humana: produtiva, habitação e tráfego (chumbo, cádmio, mercúrio, berílio, tálio, antimônio, tungstênio, alumínio, estanho e titânio).

C. Elementos essenciais e simultaneamente microcontaminantes ambientais

Compreendem os seguintes elementos: cromo, manganês, níquel, ferro, zinco, arsênio, molibdênio e cobalto.

Os componentes minerais de tecidos organizados estão permanentemente em equilíbrio dinâmico, e no organismo representam cerca de 4%. O fornecimento constante desses elementos, em quantidade e qualidade, é exigido pelas trocas biológicas. Este fornecimento é feito através dos alimentos, e as estimativas indicam que cerca de 30 gramas devam ser repostos diariamente para que o balanço mineral não seja alterado. A deficiência de um elemento pode resultar em síndrome característica, de forma análoga a uma vitamina específica, ou a uma deficiência hormonal. A absorção excessiva causa desequilíbrio orgânico, caracterizando a ocorrência de intoxicação.

Os comportamentos específicos dos metais dependem da capacidade que possuem de formar compostos de coordenação e quelação.

Os compostos de coordenação formam-se por ligações covalentes coordenadas entre metais e ligantes.

Os metais na forma de complexos de coordenação estão envolvidos em funções bioquímicas essenciais do organismo como: a) na biossíntese e degradação de macromoléculas (proteínas, carboidratos e lipídios), através da formação de ligação e clivagem, envolvendo peptidases, descarboxilases e fosforilases, e metais como o Mn, Mg, Zn ou metaloenzimas. Os metais são coordenados ao nitrogênio amínico e peptídico e aos grupos carboxílicos; b) na manutenção de estruturas de macromoléculas, como o Zn na insulina, Mn no RNA, e Fe nos complexos porfirínicos; c) nas reações de oxi-redução envolvidas na respiração celular, como o Fe nos citocromos, catalases, peroxidases e fenoloxidasas; d) no transporte, acumulação e transferência de metais essenciais necessários aos processos metabólicos (ferritina, hemossiderina e metalotioneínas).

Outro tipo de complexo formado é por quelação. São complexos muito estáveis, envolvendo a molé-

cula do ligante com dois ou mais átomos doadores de elétrons (N, O ou S).

A quelação de metais nos sistemas biológicos tem inúmeras implicações, incluindo funções essenciais, como a regulação da concentração de metais em vários compartimentos do organismo.

Os metais ligados aos lipídeos, ácidos nucleicos e carboidratos são bem conhecidos, porém, além de suas ações deletérias através de reações de oxidação, a função bioquímica dos metais presentes nestas moléculas não está suficientemente esclarecida.

A deficiência de qualquer destes elementos de traço produz condições patológicas que podem ser prevenidas ou revertidas por adequada suplementação, e se a suplementação não for devidamente controlada aparecem os efeitos tóxicos.

A introdução de elementos de traço no ambiente, como consequência das atividades humanas, alcançou níveis muitas vezes alarmantes em determinadas regiões do planeta, nos últimos cem anos. Atividades agrícolas e industriais contribuíram significativamente para a elevação dos níveis de metais de traço no solo. As práticas comuns de correção de solo, uso de produtos químicos, incluindo os fungicidas, praguicidas e herbicidas, contendo, por exemplo, Cu, Zn, Fe, Mn e As, e fertilizantes (contendo Cd e Pb), são considerados os principais responsáveis.

Os alimentos de origem animal ou vegetal possuem ampla faixa de concentração de metais, refletindo a distribuição destes elementos no ambiente e as condições de produção e processamento.

As rochas que formam o solo, os fertilizantes, resíduos e outros materiais descartados incorretamente pelo homem no solo, são fontes responsáveis pela presença de metais nos vegetais. As poeiras, minerações, atividades industriais, queima de combustíveis fósseis contribuem para o acúmulo de metais em solos cultiváveis.

Os metais não essenciais e tóxicos, com configuração eletrônica e propriedades similares às de essenciais, originam produtos de quelação e, de maneira semelhante aos essenciais, são facilmente absorvidos, distribuídos e eliminados. Desta maneira, os metais tóxicos competem com os essenciais, possibilitando a ocorrência de inibição de suas funções.

Acredita-se que pessoas idosas e crianças sejam mais susceptíveis aos toxicantes, num determinado nível de exposição, comparadas aos adultos. As divisões celulares e o crescimento representam oportunidades para que ocorra a ação genotóxica.

As atividades industriais são as mais importantes fontes responsáveis pela distribuição de metais na

atmosfera. As concentrações de metais encontradas na água são influenciadas pela atividade industrial, composição das rochas e solos, e dependem da composição e conservação dos reservatórios de água.

A denominação "metal pesado" é, geralmente, usada para descrever o grupo de metais tóxicos que inclui o mercúrio, chumbo e cádmio. Essa classificação é apenas descritiva, não sendo cientificamente exata; refere-se aos metais com gravidade específica elevada e que possuem forte atração por estruturas de tecidos biológicos e eliminação lenta.

O solo é importante fonte de metais para os vegetais, nos quais são encontrados sob as formas orgânica e inorgânica. Observa-se o acúmulo de selênio no legume *Astragalus racemosus*, e esta característica acumulativa é responsável pela interferência do elemento no crescimento de gramíneas e outros vegetais. Animais como bovinos, eqüinos e outros, ao ingerirem estes vegetais, sofrem intoxicações e, dependendo da quantidade ingerida, podem ser fatais.

Metais como, por exemplo, o mercúrio, zinco, chumbo, cádmio, boro e manganês, são encontrados em sedimentos de esgotos emitidos por indústrias e residências. Este material, quando transferido para solos cultiváveis, provoca elevação significativa dos níveis de metais nos vegetais produzidos e consumidos pela população.

Os incidentes de Minamata e Toyama, no Japão, ao provocarem intoxicações pelo mercúrio e cádmio, evidenciaram a necessidade de manter-se a qualidade dos mananciais pelo controle da presença de agentes contaminantes, especialmente de metais.

Em regiões industrializadas, onde os efluentes não são devidamente tratados, a água pode sofrer contaminação causando sério risco à saúde da população.

Os equipamentos em que os alimentos são processados ou os recipientes em que são armazenados ou acondicionados representam fontes em potencial de contaminação por metais. A utilização de material inadequado na fabricação ou reparo destes materiais pode resultar também na produção de alimentos contaminados.

Os utensílios utilizados no cozimento de alimentos são considerados como prováveis fontes de contaminação. A lixívia de metais tóxicos destes utensílios, a liberação de metais de tintas e pigmentos empregados nas colorações ou decorações são fontes adicionais de exposição.

Papéis coloridos são potenciais agentes liberadores de metais tóxicos aos alimentos acondicionados nestas embalagens.

O ferro, cobre, zinco, manganês e cromo são adicionados ao alumínio para aumentar a resistência à corrosão e melhorar a forma de latas e embalagens.

A adição de uma camada interna de resina nas latas de alumínio melhora a qualidade destes recipientes, entretanto, a possibilidade de dissolução de metais não está afastada.

Fatores relacionados à dieta parecem interferir na toxicidade dos metais e dizem respeito aos níveis de absorção gastrointestinal. Há uma relação inversa entre o teor de proteínas e a toxicidade do cádmio e do chumbo. A vitamina C reduz a absorção de chumbo e cádmio, possivelmente em razão do aumento da absorção de íons ferrosos. No entanto, os metais essenciais podem alterar a toxicidade de outros metais, por interação nas células do organismo. O chumbo, o cálcio e a vitamina D têm uma inter-relação complexa, afetando o processo de mineralização dos ossos e diminuição da síntese renal da 1, 25-diidroxi-vitamina D.

A solubilidade é um fator fundamental na eficiência da absorção gastrointestinal de metais. Os nitratos, acetatos e todos os cloretos, brometos e iodetos, com exceção aos de prata, mercúrio e chumbo, são solúveis. Todos os sulfatos, exceto os de bário, estrôncio e chumbo, são solúveis. São insolúveis os hidróxidos, exceto os de metais alcalinos e bário, os carbonatos e os fosfatos, exceto os alcalinos, e os sulfetos, com exceção dos alcalinos e alcalinos terrosos.

2. ALUMÍNIO

O alumínio (Al) é o terceiro elemento mais abundante da crosta terrestre (8%), após o oxigênio (47%) e o silício (28%), sendo, entre os metais, o mais abundante. Devido a sua elevada reatividade está sempre combinado a outros elementos, e nunca encontrado no estado natural, sob a forma metálica. No ambiente, é encontrado sob a forma de óxidos (alumina), hidróxidos (bauxita), silicatos existentes nas argilas e micas, e nas formas complexas hidrossolúveis como sulfatos, nitratos e cloretos, na presença de matérias orgânicas dissolvidas.

2.1. Fontes de exposição

A exposição diária ao alumínio é inevitável em razão da sua abundância e distribuição na natureza, além da variedade de formas introduzidas pelo homem.

A população em geral está exposta pelo consumo de alimentos, incluindo os infantis, água potável, inalação de partículas respiráveis e, adicionalmente, pelo uso de itens consumidos como os antiperspirantes, cosméticos, analgésicos (tipo aspirina tamponada), medicamentos antiulcerativos, anti-diarréicos e antiácidos à base de alumínio.

A sua ampla distribuição no ambiente confere presença assegurada em todos os alimentos de origem vegetal e animal.

Muitos alimentos vegetais contêm alumínio porque crescem em solo que apresenta este metal e, quando o pH do solo é inferior a 4, a solubilização do alumínio se dá na água do solo e a absorção ocorre com maior facilidade pelas raízes das plantas.

O alumínio não é bioacumulado significativamente nos vegetais, exceto nas plantas medicinais e no chá, que podem acumular, respectivamente, de 3.000 a 4.000 ppm e 10.000 ppm. As folhas de chá preto são particularmente ricas em alumínio (892 ± 292 mg/kg de matéria seca), porém, nas infusões os níveis são inferiores a 4,5 mg/L.

Os produtos à base de leite de soja representam uma fonte de ingestão de alumínio, principalmente para as crianças, e representam uma contribuição da ordem de 2,1 mg/dia.

No leite de vaca e na carne, o alumínio parece não ser acumulado em grau significativo; e isto parece ser fato comum na cadeia alimentar.

Estima-se que cerca de 20% da ingestão diária de alumínio é proveniente da utilização de utensílios domésticos confeccionados com o alumínio. A AFSSA – *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments* (INVS, 2003) relata que a migração de alumínio das embalagens e utensílios comercializados está em torno de 4 a 12 mg do metal por kg de alimento. O total de alumínio consumido diariamente na França foi estimado entre 2 e 19 mg.

Nas compilações internacionais, observa-se que os alimentos ingeridos pela população são responsáveis por um consumo diário de alumínio de 5 a 12 mg.

A AFSSA avaliou o consumo médio diário de alumínio de 2,0 a 2,8 mg para os adultos e de 1,8 mg para as crianças de 3 a 14 anos.

Nos alimentos, a presença do alumínio está associada às fontes naturais e sob a forma de aditivos alimentares (sulfatos, fosfatos, silicatos de alumínio, ou como corantes, antiaglutinantes, espessantes, estabilizantes ou corretivos de acidez).

Os aditivos de alimentos mais comuns que contêm alumínio são o fosfato ácido de sódio e alumínio, usado em bolos, massas congeladas e farinhas (com cerca de 6,5% de Al) e o fosfato básico de sódio e alumínio, agente emulsificante usado no processamento de queijos. O aditivo maltol, usado mundialmente, pode ser um produto responsável pela deposição de níveis tóxicos de alumínio no cérebro.

Devido a sua toxicidade para muitos organismos aquáticos, incluindo os peixes, o processo de bioacumulação, mais uma vez, não representa significado que mereça destaque sob o ponto de vista toxicológico.

O alumínio, sob a forma de sulfato e sais pré-polimerizados, é utilizado no tratamento da água, como agente floculante e clarificante, e representa a principal causa dos elevados níveis do metal na água potável. Os níveis médios encontrados na água potável não tratada com o agente floculante são de 0,043 mg/L, enquanto que na tratada são de 0,22 mg/L.

Considera-se que na água de distribuição pública o alumínio seja proveniente de três principais origens:

- Natural. É encontrado na forma insolúvel, coloidal e solúvel, e corresponde aos sílico aluminatos, hidróxidos e formas livres ou complexas (minerais ou orgânicas);
- Tratamento de água. Os reativos químicos utilizados para a coagulação da água são de sais de ferro ou alumínio, que por hidrólise, conduzem às formas catiônicas, mais ou menos carregadas eletricamente. Os sais de Al utilizados são principalmente os sulfatos de Al e os sais de Al pré-polimerizados;
- Tratamento da água em rede com procedimentos anticorrosivos. É aplicado em instalações de produção e de distribuição em aço galvanizado, em circuito fechado e em circulação contínua. É muito empregado para a produção de água quente, sob condições sanitárias, especialmente em hospitais.

Outra fonte passível de ser considerada diz respeito à migração de alumínio de embalagens, utensílios e vasilhames para bebidas. A qualidade desses materiais, que implica no grau de pureza de alumínio, a existência de revestimento (plástico ou verniz), a duração do contato, o pH e a salinidade do produto são fatores determinantes para a migração. Por exemplo, nos pHs compreendidos entre 4 e 8, a migração é desprezível, no pH inferior a 2, o alumínio é extraído do material.

No Paquistão, onde os teores de alumínio em produtos de padaria consumidos pela população urbana foram determinados, as concentrações médias de Al em biscoitos variaram de 7,4 a 84,3 mg/kg, e nos pães de 8,0 a 82,9 mg/kg. Considerando-se o consumo diário de 250 g de pães ou biscoitos, constatou-se que diariamente a ingestão de Al era de 1,9 a 21,1 mg para os pães e de 2,0 a 17,6 mg para os biscoitos.

Matsuda e cols. (2001) estimaram, no Japão, que a quantidade de alumínio ingerida pela população era em média de 3,5 mg, próximo ao valor encontrado por Ysart e cols. (2000) no Reino Unido (3,4 mg).

A utilização de antiácidos e outros produtos à base de Al, para o tratamento de distúrbios gastrintestinais, é considerada responsável pela absorção adicional deste metal. Geralmente, ele está presente sob a forma de hidróxido, fosfato, carbonato básico e silicato. Dependendo do medicamento e da posologia, a introdução no organismo poderá ser compreendida entre 500 e 5.000 mg.

Os procedimentos de diálise de pacientes com insuficiência renal têm merecido atenção especial, pois, resultam em eventos de exposição ao alumínio que têm sido intensamente documentados. O alumínio responsável pelas exposições pode ser proveniente da água utilizada na diluição dos concentrados, ácidos concentrados e bicarbonato em pó. A água de diluição e também o ácido deverão atender exigências de limites, que são definidos pela Farmacopéia Européia, respectivamente, em 10 µg/L e 100 µg/L.

Estima-se que durante as sessões de diálise, a exposição ao alumínio seja de 0,62 mg por sessão; e de 1,87 mg nos casos de três sessões semanais.

Outra fonte de exposição humana ao alumínio, em situações especiais, é a nutrição parenteral, como consequência da presença do Al nos aditivos empregados nas soluções de alimentação, em níveis estimados entre 8 e 7.700 µg/L.

2.2. Toxicocinética

As principais vias de introdução e absorção de alumínio são as vias respiratória, oral e cutânea, além da via parenteral.

A absorção do alumínio parece ser muito baixa, porém, muitos fatores podem alterá-la nos animais e nos humanos. A absorção do alumínio pelo trato gastrintestinal é influenciada por vários fatores como o pH, especiação, efeito matriz e fatores fisiopatológicos. A absorção do alumínio é feita por um processo bifásico, correspondendo em primeiro lugar uma captação rápida pelas mucosas e, em seguida, uma liberação lenta para a corrente sanguínea.

Considera-se que a biodisponibilidade do alumínio presente na água potável e nos alimentos seja de 0,1 a 1%.

Uma vez absorvido, o alumínio presente na corrente sanguínea encontra-se ligado principalmente à transferrina (80%), à albumina (10%) e a proteínas de baixo peso molecular. Estas formas de transporte favorecem a deposição do metal em determinados órgãos alvo.

O alumínio plasmático reflete somente as exposições recentes. Na maioria dos indivíduos, a concentração sérica ou plasmática é inferior a 10 µg/L.

A distribuição do alumínio ocorre por todo o organismo e tem como características uma afinidade preferencial com os ossos e capacidade de atravessar as barreiras hematoencefálica e fetoplacentária.

As concentrações ósseas geralmente são inferiores a 20 µg de Al/g nos indivíduos jovens, podendo estes valores serem excedidos nos indivíduos idosos.

A carga corpórea estimada para o alumínio em humanos é de 30 a 50 mg, sendo que nos ossos estão depositados cerca de 50%, nos pulmões 25%, no fígado de 20 a 25% e no restante distribuído em outros órgãos, destacando-se o SNC e baço. Nos tecidos moles as concentrações variam de 1 a 4 µg/g de tecido seco.

Experimentos realizados com animais revelam a ordem decrescente de concentração de alumínio em diversos órgãos: rins (córtex > medula renal) > fígado > testículos > músculo esquelético > coração > cérebro.

A taxa de eliminação de alumínio dos tecidos é dependente do órgão, estando a sua meia-vida entre 44 a mais de 100 dias nos pulmões, fígado, baço e rins de coelhos.

Os rins parecem ser a principal via de excreção do alumínio sistêmico em pessoas saudáveis. Entretanto, em indivíduos que recebem nutrição parenteral contendo o alumínio como contaminante, a capacidade dos rins é excedida e observa-se a retenção do metal. Possivelmente, as ligações com proteínas limitam a ultrafiltração do metal e, segundo observações, isto ocorre mesmo que a fração do metal ligada à proteína diminua com o aumento da concentração plasmática do alumínio. Como consequência da formação de colóide, a filtração renal do metal é muito baixa, cerca de 1%. Outros ligantes plasmáticos, em particular o citrato, isocianato, ascorbato, lactato, malato e tartarato têm demonstrado serem responsáveis por alteração da excreção urinária de alumínio.

O alumínio absorvido após ingestão é eliminado pelos rins e excretado na urina. Entende-se que o alumínio não absorvido seja excretado nas fezes. Entretanto, nas fezes está presente, também, o alumínio excretado pela via biliar.

A cinética de decaimento da concentração urinária do alumínio é trifásica e a meia-vida de eliminação inicial é de algumas horas, seguida por uma fase de algumas semanas, e finalizando com uma fase mais demorada, geralmente, superior a um ano.

Os níveis de alumínio excretado na urina, geralmente, são inferiores a 20 µg/L, e em média inferiores a 10 µg/L.

A eliminação nas fezes de pequenas concentrações de alumínio, após a administração intravenosa

de alumínio radioativo, evidencia a existência de um ciclo entero-hepático.

2.3. Efeitos tóxicos

Os mecanismos de ação tóxica do alumínio não são suficientemente compreendidos, apesar dos estudos de toxicidade ser bem documentados. O alumínio é um agente químico neurotóxico, todavia, poucas informações são relacionadas aos aspectos moleculares de sua citotoxicidade. O que parece evidente é o cérebro ser o órgão alvo mais suscetível ao alumínio, quando o organismo é jovem.

Efeitos Neurológicos. A encefalopatia é uma das primeiras manifestações da intoxicação pelo alumínio, e foi observada em 1921 em trabalhadores expostos durante muitos anos.

Pacientes com insuficiência renal, submetidos à diálise por longos períodos, podem apresentar sintomatologia que, inicialmente, foi denominada "demência da diálise". Numa primeira fase observou-se perturbações na linguagem com lentidão na fala, disnomia e dispraxia, posteriormente surgem tremores, mioclonias, dispraxia de movimentos do tipo cerebelar, perturbações da memória e da concentração, perturbações psiquiátricas (alterações da personalidade, depressão, perturbações paranóicas, alucinações) e perda da consciência, podendo conduzir ao óbito.

Constatou-se que os indivíduos são apresentados níveis séricos de alumínio na ordem de 10 µg/L, os dialisados entre 30 e 40 µg/L; enquanto que nos pacientes com sintomas de encefalopatias, as concentrações são superiores a 100 – 200 µg/L.

A Farmacopéia Européia, em 1992, alterou de 30 µg/L para 10 µg/L a concentração de alumínio na água desmineralizada usada em diálises.

Não existem dados epidemiológicos que descrevam perturbações das funções psicomotoras como consequência da introdução via oral de alumínio. Estas perturbações foram observadas em acidente ocorrido na Cornualha, em 1988, quando erroneamente uma elevada concentração de sulfato de alumínio (mais de 650 mg/L, ao invés de 0,2 mg/L), foi adicionada à água de rede de distribuição para uma população de cerca de 20.000 habitantes.

As discussões sobre o alumínio e as doenças neurodegenerativas, especialmente o Mal de Alzheimer, foram iniciadas na década de setenta. Ainda hoje as discussões permanecem controversas, e não se pode afirmar que o alumínio seja o fator etiológico des-

ta doença. Os exames anatopatológicos do cérebro humano revelam a presença de alumínio nas lesões cerebrais, porém sua permanência não é constante. Não existe base sólida, até o momento, nos estudos epidemiológicos para se estabelecer a conexão inequívoca entre alumínio e Mal de Alzheimer.

Efeitos nos Ossos. A deposição excessiva de alumínio nos ossos produz uma síndrome, comumente denominada AIBD (*Aluminium Induced Bone Disease*), caracterizada por dois tipos de expressão, a osteomalácia e a doença óssea adinâmica (ABD, *Adynamic Bone Disease*). Elas se caracterizam por um baixo nível de remodelagem óssea (atividade celular reduzida e redução da mineralização óssea), ainda que na ABD o volume dos osteóides (parte óssea não mineralizada) seja normal ou baixo, enquanto que na osteomalácia seja observado um aumento de 5 a 15% do volume ósseo total.

Há sugestões de que o alumínio inicialmente seja depositado nos ossos, porém, durante a osteoporose a desmineralização dos ossos pode transferir o alumínio depositado para outros órgãos, incluindo o cérebro.

Não está, ainda, completamente esclarecido o mecanismo que elucidada a origem das desordens ósseas.

A osteomalácia, dores nos ossos, fraturas patológicas, miopatia proximal e deficiência em responder à terapia com a vitamina D₃ são aspectos comuns da toxicidade do alumínio no sistema músculo-esquelético. O acúmulo de alumínio nos ossos, que resulta em osteodistrofia e fraturas, pode preceder e acompanhar a síndrome de demência da diálise.

O alumínio deposita-se na junção dos ossos calcificados e não calcificados, tornando-se um obstáculo à incorporação do cálcio pela hidroxiapatita. Adicionalmente, o alumínio interfere no paratormônio.

A maioria dos estudos que relatam os riscos do alumínio ao sistema ósseo é realizada em pacientes com insuficiência renal, e raros estudos descrevem outras situações, como a ingestão, durante muitos anos, de produtos que contenham alumínio como componente ou como contaminante.

Efeitos hematológicos. São indicadores da ação tóxica do alumínio sobre o sistema hematopoiético a anemia microcítica hipocrômica ou a diminuição do número de hemácias. O aumento da protoporfirina eritrocitária no sangue é relatado como sendo o indicador mais sensível às exposições ao alumínio. Observou-se também alta prevalência de anemia hipocrômica em pacientes com adequada dieta ingerida, porém, com sobrecarga de alumínio na doença renal crônica. Mes-

mo com a ausência de sinais de anemia, a ingestão de alumínio pode deprimir a hematopoiese.

A anemia microcítica hipocrômica observada em indivíduos com insuficiência renal crônica e níveis séricos de alumínio superiores a 100 µg/L, é reversível após suspensão da exposição e tratamento com o agente quelante deferoxamina.

Efeitos respiratórios. Efeitos do alumínio sobre o aparelho respiratório somente são observados quando a exposição ocorre por via respiratória, e não por outras.

Efeitos imunológicos e alérgicos. Estudos realizados com animais revelam que o alumínio possui características moduladoras, estimulantes ou inibidoras sobre o sistema imunológico.

O alumínio pode ser o agente responsável nos casos de alergia ou hipersensibilidade que se manifestam após a vacinação ou dessensibilização de indivíduos. Ele é usado como adjuvante com a finalidade de reforçar a resposta imunológica.

Não há descrição destas observações após a ingestão de água ou de alimentos contaminados com o alumínio.

Efeitos no sistema cardiovascular. É conhecida a capacidade do alumínio em acumular-se no coração. Tem sido sugerido que a hipertrofia cardíaca observada em pacientes hemodialisados possa ser causada, em parte, pelo alumínio. As células do miocárdio podem acumular alumínio nos lisossomos, e tem-se notado uma associação entre o acúmulo do alumínio no miocárdio e cardiomiopatia, com elevada prevalência de arritmia e morte repentina em pacientes hemodialisados.

Efeitos carcinogênicos. No estado atual dos conhecimentos não se pode considerar que o alumínio seja um agente carcinogênico. Considera-se que outros fatores possam explicar o excesso de risco observado, como o fumo, amianto, aminas aromáticas, sílica, derivados nitrados e outros produtos.

Outros efeitos. O alumínio deve exercer efeitos sobre os sistemas hepatobiliar, endócrino e reprodutor.

2.4. Interações com outras substâncias químicas

A absorção do alumínio aumenta quando os alimentos ou as bebidas ingeridas tiverem citrato. Os efeitos

provocados por este tipo de interação podem ser letais, especialmente em pacientes urêmicos. Outros ligantes presentes nos alimentos, como o ascorbato, gluconato, lactato, malato, oxalato, succinato e tartarato podem também facilitar a absorção do alumínio. Quando o fosfato ou o silício estão presentes formam complexos e mesmo que os pHs sejam baixos, o alumínio estará menos disponível e a absorção será menor. Estima-se que nestas condições a fração absorvida seja de 0,01 a 1%. A interação entre o alumínio e o fosfato é considerada responsável pelas alterações no esqueleto (osteomalácia), devido à ingestão a longo prazo de antiácidos por indivíduos adultos e crianças saudáveis.

2.5. Prevenção

A FDA (2005) estabeleceu o limite de 25 µg/L de alumínio para as formulações galênicas parenterais, valor também adotado pela EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Safety Work Part*).

A FDA (2005) considera a quantidade máxima diária de alumínio em 5 µg como a tolerada com segurança; postulando que as quantidades que excedam este limite possam ser responsáveis por sérios efeitos adversos no SNC e ossos.

A IARC (*International Agency for Research on Cancer*), em 1987, classificou os produtos de alumínio no Grupo 1 (substâncias cancerígenas ao homem). A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1997, relatou que os conhecimentos científicos disponíveis não poderiam oferecer subsídios suficientes para que o alumínio pudesse ser considerado um agente carcinogênico. Por outro lado, como o alumínio é um importante fator determinante no quadro de demência, a redução da exposição torna-se uma decisão importante e pessoal.

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2004b) define como guia de qualidade para o alumínio em água potável valores $\leq 0,1$ mg/L em estações de tratamento de grandes dimensões; e valores $\leq 0,2$ mg/L em estações de tratamento de pequenas dimensões.

A *Environmental Protection Agency* (EPA, 2006) considera o sulfato de alumínio como substância perigosa, de acordo com a seção 311 (b) (2) (A) do "Clean Water Act". A EPA definiu as concentrações entre 0,05 a 0,2 mg/L como relação ao padrão nacional secundário para o alumínio em água potável. O critério de qualidade de água (saúde humana) para o alumínio definido pela EPA (2006) para "Freshwater CMC" (*Criteria Maximum Concentration*) foi de 750 µg/L e para o "Freshwater CCC" (*Criterious Continuous Concentration*) de 87 µg/L.

A *Food and Drug Administration* (FDA, 2005) estabeleceu para água potável engarrafada a concentração de 0,2 mg de alumínio por litro. No Brasil, a água utilizada na fabricação de concentrado polieletrólítico para hemodiálise, deverá ter pureza estabelecida pela Resolução – RDC N° 8, de 2 de janeiro de 2001, com valor limite de 0,01 mg/L (ppm) para o alumínio. A periodicidade de análises que visem a qualidade deverá ser mensal para o alumínio.

3. ARSÊNIO

O arsênio, nas formas trivalente e pentavalente, é amplamente distribuído na natureza, como compostos orgânicos e inorgânicos. Observam-se diferenças significativas na toxicocinética e na toxicidade de vários compostos arsenicais

A ingestão diária do arsênio pela população varia amplamente, com intervalos que vão desde microgramas a miligramas, e é influenciada pelo consumo de alimentos do mar e de água de origem natural que possuem elevadas concentrações do metal.

3.1. Fontes de exposição

O arsênio, tradicionalmente associado aos homicídios e à Toxicologia Forense, faz parte do meio ambiente e está presente no solo, água, ar e alimentos.

O arsênio é amplamente distribuído na crosta terrestre, na ordem de 3,4 ppm, dependendo da região considerada.

Ele é liberado no ambiente pelas fontes naturais (poeiras e vulcões) e antropogênicas. As fontes antropogênicas incluem a mineração de metais não ferrosos e fundição, aplicação de praguicidas, combustão de carvão e madeira e incineração de lixo.

A produção de arsênio em 1943 foi estimada em 70.000 t/ano e tem diminuído gradativamente, alcançando em 1989 cerca de 33.000 t/ano, dependendo das restrições impostas pelos países.

As concentrações de arsênio presentes na água de consumo humano, geralmente são inferiores a 10 µg/L e podem alcançar níveis mais elevados em áreas próximas às fontes antropogênicas ou depósitos minerais. As concentrações em águas subterrâneas variam em função dos teores existentes nas rochas que contenham os aquíferos. Os níveis mais elevados, geralmente, têm sido relatados em águas de chuva carbonatada da Nova Zelândia, Romênia, antiga União Soviética e Estados Unidos da América (0,4 a 1,3 mg/L), em Taiwan (acima de 1,8 mg/L) e em Córdoba, Argentina (3,4 mg/L).

A contaminação de águas subterrâneas pelo arsênio foi associada com casos de arsenicose em Bangladesh.

Com exceção de alguns tipos de alimentos marinhos, a maioria contém baixos níveis de arsênio, geralmente inferiores a 0,25 mg/kg. Os organismos marinhos podem conter grandes concentrações de organo-arsenicais, como por exemplo, a arsenobetaina. Estes derivados arsenicais não são de elevada toxicidade aguda em razão da baixa reatividade às estruturas biológicas e da rápida excreção urinária. As concentrações em alimentos de origem marinha podem variar de 2,4 a 16,7 mg/kg em peixes, nos mexilhões na ordem de 3,5 mg/kg e superiores a 100 mg/kg em certos crustáceos.

Foi estimada para a população coreana a ingestão diária de arsênio de 38,5 µg/pessoa e a ingestão semanal de 269,6 µg/pessoa (4,9 µg/kg de peso corpóreo), para um PTWI (ingestão semanal tolerada provisória) de 350 µg/kg de peso corpóreo.

As videiras cujas uvas são pulverizadas com produtos a base de arsênio poderão acarretar, nos vinhos, níveis apreciáveis (acima de 0,5 mg/L).

A quantidade de arsênio ingerida diariamente pelos humanos, via alimentos, é influenciada pela quantidade de alimentos provenientes do mar. A ingestão diária média de arsênio pelos humanos varia de 12 a 40 µg. A ingestão de arsênio no Japão, cuja dieta possui grande quantidade de alimentos do mar, é superior aos europeus e americanos. Foram encontrados em média 5,7 a 17% de arsênio inorgânico, 1,1 a 3,6% de monometilarsinato (MMA), 6,6 a 27% de dimetilarsinato (DMA) e 47,9 a 75,2% de arsenobetaina.

Os organo-arsenicais são menos tóxicos que os inorgânicos e ocorrem naturalmente em elevados níveis nos peixes, mariscos e crustáceos.

3.2. Toxicocinética

A população em geral está exposta ao arsênio pela via oral, através da ingestão de água e alimentos contaminados.

Os arsenatos e arsenitos são bem absorvidos através do trato gastrointestinal, e as estimativas propõem que os valores sejam superiores a 95%. O arsênio orgânico encontrado nos alimentos marinhos, como resultado da biotransformação, é absorvido na ordem de 75 a 85%, enquanto que outros compostos orgânicos de arsênio são absorvidos em percentuais menores. As formas pouco solúveis de arsênio, como o arsenato de chumbo e sulfeto de arsênio, são pouco absorvidas através do trato gastrointestinal.

O arsênio presente nos alimentos, após ser absorvido é distribuído por todo o organismo. Os níveis

de arsênio encontrados em diferentes órgãos variam de 0,05 a 0,15 ppm, entretanto, eles foram maiores nos cabelos (0,65 ppm) e nas unhas (0,36 ppm), indicando que não existe um órgão preferencial para o acúmulo.

Presume-se que entre 14 e 20 mg de arsênio seja a quantidade total presente no organismo humano.

Após a ingestão de arsenato por humanos, 66% da dose são eliminadas com meia-vida de 2,1 dias, 30% com meia-vida de 9,5 dias e 3,7% com meia-vida de 38 dias. Em outro estudo com arsenito de sódio (3mg) verificou-se que 48% da dose foram excretados dentro de cinco dias, com uma meia-vida biológica de 30 horas.

Indivíduo autopsiado que havia ingerido oito gramas de trióxido de arsênio (cerca de três gramas de arsênio), apresentou concentrações de arsênio em diversos órgãos na ordem de 147 µg/g (fígado), 27 µg/g (rins) e 11 - 12 µg/g (músculos, coração, baço, pâncreas, pulmões e cérebro). Em outras partes do organismo, as concentrações foram de 8 µg/g (cérebro), 3 µg/g (pele) e 0,4 µg/g (sangue hemolisado).

A biotransformação do arsênio é influenciada por diversos fatores, entre eles, as diferenças nutricionais, responsáveis pela baixa ingestão de metionina e/ou proteínas relacionadas com a eficiência do processo de metilação, e o polimorfismo de enzimas que catalisam a metilação do arsênio, que conferem variabilidade interindividual na capacidade de metilação. O processo de biotransformação do arsênio envolve reações de oxidação / redução, com interconversão das formas As (III) e As (V), e reações de metilação que ocorrem, primariamente, no fígado. Esta reação dá origem aos produtos de biotransformação monometilado (MMA, ácido metilarsônico) e dimetilado (DMA, ácido cacodílico). A metilação é considerada um processo de desintoxicação, em razão da menor toxicidade aguda dos produtos formados, da menor reatividade com componentes de tecidos e maior velocidade de excreção. A metilação ocorre após a redução do As (V) a As (III), envolvendo, possivelmente, glutatona reduzida (GSH).

A arsenobetaina presente nos alimentos marinhos aparentemente não é biotransformada e é eliminada rapidamente pelos rins, com meia-vida de 18 horas.

Os níveis na urina de arsênio inorgânico e dos produtos metilados de biotransformação variam em função de vários fatores, tais como as características químicas do produto, a espécie considerada, o tempo e a via de exposição, e a dose.

No homem, estima-se que os níveis excretados sejam de 40 a 75% de DMA, 20 a 25% de arsênio inorgânico e de 15 a 25% de MMA. Após 1 a 3 dias

da absorção gastrointestinal do arsênio, cerca de 45 a 85% são excretados na urina, e muito pouco nas fezes; enquanto que após a absorção do MMA e do DMA, cerca de 75 a 85% são excretados, no primeiro dia, na urina. A biotransformação do arsênio em crianças é menos eficiente que nos adultos.

O arsênio presente no sangue materno ($1,08 \pm 0,94$ ng/mL, $n = 6$), no sangue do cordão umbilical ($1,18 \pm 0,89$ ng/mL, $n = 6$) e na placenta central ($2,62 \pm 1,66$ ng/g de peso seco, $n = 6$) de mulheres da região central da Eslovênia (grupo controle) foi inferior ao encontrado em consumidoras de frutos do mar, respectivamente, $11,6 \pm 8,8$ ng/mL (sangue materno), $8,0 \pm 7,5$ ng/mL (sangue do cordão umbilical) e $32,5 \pm 29,0$ ng/g de peso seco (placenta central). Uma forte correlação ($n = 0,94$, $p < 0,01$) foi verificada entre os níveis de arsênio no sangue materno e sangue do cordão umbilical.

As concentrações de arsênio no leite materno de mulheres que habitavam a Ilha Faroe e se alimentavam, basicamente de produtos do mar, eram muito baixas. A média de concentração ($n = 88$) foi de $1,6$ µg/kg e o intervalo observado de $0,1$ a $4,4$ µg/kg.

Em Ismir (Turquia), região vulcânica, o leite materno apresentou concentração média de arsênio de $4,22$ µg/L (intervalo de $3,24$ a $5,41$ µg/L).

Estima-se que seja necessário consumir, pelo menos, 200 µg de arsênio por dia, para que se eleve a sua concentração plasmática.

3.3. Efeitos tóxicos

Doses orais iguais ou superiores a 2 mg As/kg e estão associadas com efeitos letais em humanos. Doses menores, na ordem de $0,05$ mg/kg por períodos longos de semanas e meses, são responsáveis por efeitos gastrointestinais, hematológicos, hepáticos, neurológicos e dérmicos, por ação citotóxica direta do metal. Exposições a níveis baixos de arsênio na água potável, como $0,001$ mg/kg, por longos períodos (anos) têm sido associadas com doenças de pele e câncer de pele, bexiga, rins e fígado.

Os efeitos tóxicos provocados pelo arsênio, após exposições pela via gastrointestinal, são resultantes de eventos acidentais, suicidas, homicidas, ou ainda, pelo consumo de alimentos e água contaminados.

Estudos realizados em casos de ocorrências de intoxicações agudas e letais permitiram estimar doses letais variáveis de 22 a 121 mg/kg de peso corpóreo.

As crianças são mais suscetíveis ao arsênio pela ingestão de água contaminada. Há relatos de morte de crianças, de 2 a 7 anos de idade, com doses diárias de $0,05$ a $0,1$ mg/kg.

Efeitos no trato respiratório. O arsênio inorgânico provoca injúrias vasculares nos pulmões, e é evidente a ocorrência de bronquite, bronquiostase e broncopneumonia.

Efeitos no trato gastrointestinal. Doses elevadas por curto prazo provocam irritação gastrointestinal, náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. Estes sinais são também observados quando a ingestão ocorre por doses de $0,01$ mg/kg/dia, durante longo prazo.

Efeitos hematológicos. Chakraborti e cols. (2003) citam a ocorrência de anemia e leucopenia por ingestão de doses de $0,05$ mg/kg/dia ou superiores. Possivelmente, estas alterações hematológicas sejam decorrentes de efeito citotóxico direto ou hemolítico.

Efeitos cardiovasculares. Nas exposições por curto e longo prazos, o arsênio inorgânico produz efeitos no coração, destacando-se a despolarização do miocárdio e arritmias cardíacas.

No sistema vascular, os danos são provocados por exposições a baixas concentrações por longo prazo. Em 1977, Tseng, constatou que a população de Taiwan, ao ingerir água contendo níveis médios de arsênio de $0,17$ a $0,80$ ppm, acusou a presença da denominada "Doença dos Pés Pretos". Essa doença foi assim chamada porque os indivíduos eram acometidos de perda progressiva da circulação nas mãos e nos pés, que evoluía para a necrose e gangrena. Em 2003, Tseng, observou que as exposições produziam elevação da incidência de doenças cerebrovasculares e microvasculares.

Presume-se que o arsênio seja responsável, também, pelo aumento da incidência de hipertensão, por ingestão de água e alimentos contaminados.

Efeitos endócrinos. Segundo Wang e cols. (2003), entre outros, a elevação da incidência de diabetes mellitus pode ser associada à exposição ao arsênio pela ingestão de água potável contaminada.

Efeitos hepáticos. A ingestão de doses baixas, na ordem de $0,006$ mg/kg/dia, é considerada responsável pelo aparecimento de alterações na atividade de enzimas hepáticas, assim como, pelo aumento do volume hepático.

Efeitos dérmicos. As alterações dérmicas são muito comuns nos casos de ingestão de arsênio por longo prazo, e entre elas, são observadas a hiperqueratose generalizada e formação de protuberâncias ou

calosidades nas palmas das mãos e solas dos pés; e também, áreas hiperpigmentadas e áreas hipopigmentadas na face, pescoço e costas. Doses entre 0,002 a 0,1 mg/kg/dia parecem causar estes efeitos. Em 1968, Tseng e cols. não constataram efeitos com doses médias de 0,0008 mg/kg/dia.

Efeitos neurológicos. Doses elevadas de arsênio (2mg/kg/dia) são consideradas responsáveis por sinais e sintomas como cefaléia, letargia, confusão mental, alucinações e coma, que evidenciam a encefalopatia.

Doses diárias baixas de 0,03 a 0,1 mg/kg/dia são associadas com neuropatia periférica assimétrica, caracterizada por torpor nas mãos e pés, que pode evoluir para sensações dolorosas de agulhadas. Os nervos sensoriais e motores são afetados, e a fraqueza muscular produz, muitas vezes, punho caído ou tornozelo caído.

Doses diárias de 0,005 mg/kg são consideradas responsáveis por sintomas como a fadiga, cefaléia, tonturas, insônia, pesadelos e torpor nas extremidades.

Wasserman e cols. (2004), recentemente, relataram que crianças expostas ao arsênio podem ser acometidas de efeitos deletérios sobre o Q.I.

Efeitos oculares. Após a ingestão durante uma semana de água contaminada por arsênio na dose de 0,2 mg/kg ou de soja contaminada (0,05 mg/kg/dia), consumida durante 2 a 3 semanas, observou-se o aparecimento de edema facial.

Efeitos no desenvolvimento. Exposições por longo prazo, através da ingestão de água potável contaminada com arsênio, foram associadas com elevada incidência de abortos, natimortos, prematuros e crianças abaixo do peso.

Câncer. A ingestão de arsênio aumenta o risco de ocorrência de câncer de pele e em órgãos internos, como pulmões, fígado, bexiga, rins e próstata.

3.4. Interações com outras substâncias químicas

O arsênio interage com o selênio neutralizando sua toxicidade, segundo observações em animais, tanto em experimentos laboratoriais quanto na pecuária. O selênio por sua vez pode diminuir os efeitos citotóxicos e teratogênicos do arsênio, além da clastogenicidade e mutagenicidade. Cogita-se que a interação

ocorra por formação de complexo mais facilmente excretado, ou ainda, que o selênio possa exercer ação indutora do processo de metilação do arsênio.

O etanol parece exacerbar os efeitos tóxicos provocados pelo arsênio.

Experimentalmente, há indicio de interações entre o arsênio e o benzo (a) pireno, em razão da indução de adenocarcinomas em animais.

A suplementação de dieta com zinco ou cromo parece reduzir o arsenismo crônico.

Há indicações em experimentos com animais que o arsênio, chumbo e cádmio interajam, provocando alterações de enzimas da hemo-síntese e de parâmetros hematológicos. As interações entre cádmio e arsênio ocorrem, possivelmente, pelas afinidades que ambos possuem pelos grupos -SH das proteínas.

Considera-se que as substâncias que têm o potencial de interferir nos processos de metilação alterem a toxicidade do arsênio, já que a metilação é uma das etapas da biotransformação do arsênio.

Nordberg e cols. (2005), ao utilizarem biomarcadores de disfunção renal em grupos de indivíduos das províncias de Zhejiang e Guizhou (China), observaram que a co-exposição ao cádmio e arsênio produz efeitos renais mais pronunciados que as exposições específicas para cada metal.

3.5. Prevenção

A ATSDR (ATSDR, 2006a) deduziu um MRL (*minimal risk level*) oral provisório de curta duração para o arsênio inorgânico de 0,005 mg As/kg/dia, baseado no LOAEL (nível de menor efeito adverso observado) de 0,05 mg As/kg/dia para efeitos no trato gastrointestinal e edema facial.

A EPA (IRIS, 2005) deduziu um MRL para a dose oral crônica de referência de 0,0003 mg As/kg/dia para o arsênio inorgânico, baseado no NOAEL (nível de nenhum efeito adverso observado) de 0,0008 mg As/kg/dia para efeitos dérmicos e possíveis complicações vasculares.

Com relação à ação carcinogênica, a EPA classifica o arsênio inorgânico como carcinógeno aos humanos, enquadrando-o, portanto no Grupo A (IRIS, 2005). O risco carcinogênico para exposições pelo trato gastrointestinal é de 1,5 mg As/kg/dia. A IARC (2004) classifica o arsênio e compostos no Grupo 1, alegando que existem evidências suficientes para correlacioná-lo a ocorrências de câncer.

O FDA (2005) adotou para a água potável engarrafada o valor limite de 0,01 mg/L, valor semelhante ao adotado pela EPA (2004) como padrão. A WHO

(2004b) estabeleceu como guia de qualidade para o arsênio em água potável o valor de 0,01 mg/L. O valor máximo permitido de arsênio na água potável, adotado no Brasil é de 0,01 mg/L, segundo a Portaria Nº 518, de 25 de março de 2004.

No Brasil, a ANVISA (Portaria nº 685, de 27 de agosto de 1998) estabeleceu os limites máximos de tolerância para o arsênio em vários alimentos:

1. 0,1 mg/kg para gorduras, bebidas alcoólicas destiladas ou fermentadas e leite para o pronto consumo;
2. 1,0 mg/kg para açúcar, caramelos e balas, cereais e produtos a base de cereais, gelados comestíveis, ovos e produtos de ovos, mel, peixe e produtos de peixe, produtos de cacau e derivados, chá, mate, café e derivados.

4. CHUMBO

Há mais de 4.000 anos o homem utiliza o chumbo. Inicialmente, não era dado o devido valor ao metal em si, mas sim por ser a principal fonte de prata. Na Antiguidade as minas de prata eram, na realidade, minas de galena (PbS). As minas existentes na Ásia Menor chegavam a ter cerca de 1,5% de prata nos minérios.

Os romanos utilizavam o chumbo na área de engenharia, confeccionando tubulações para o transporte de água. Era prática freqüente o uso de utensílios domésticos, como jarras e copos, confeccionados com chumbo. Desta maneira, nas áreas em que a água era de caráter ácido, havia maiores riscos de exposição ao metal. Portanto, os alimentos e a água eram importantes fontes de exposição.

Pesquisas arqueológicas permitiram obter informações relativas às exposições ao chumbo, em diferentes períodos da história, na Inglaterra. Baseado em análise de amostras de costelas, e considerando como 1 o nível de exposição observado no período neolítico, o estudo constatou que, na Idade do Ferro, a exposição relativa era de 3,5; no período Romano, 7,0; na era Medieval, 13,0; nos séculos XVIII e XIX, 10, e nos dias atuais, 4. Portanto, nos tempos modernos, o nível de exposição ao chumbo é praticamente a metade do período Romano.

4.1. Fontes de exposição

A contaminação dos alimentos produzidos próximos às regiões industrializadas é afetada pelas características das indústrias existentes, quer dizem respeito, principalmente, à utilização do chumbo e de seus compostos. À medida que se afasta das fon-

tes de contaminação, as concentrações de chumbo nos alimentos diminuem.

Os organismos que vivem em ambientes aquáticos captam e acumulam o chumbo existente na água e no sedimento. Fatores como a temperatura, salinidade e pH, assim como os níveis de ácido húmico e alginico, influenciam esses processos. No meio aquático, a maior quantidade de chumbo está presente no sedimento, e uma fração menor, dissolvida na água. Havendo contaminação do ambiente aquático pelo chumbo, a captação pelos peixes atingirá o equilíbrio somente após várias semanas. Nos peixes, esse metal se acumula principalmente nas brânquias, fígado, rins e ossos. Com relação aos mariscos existentes em áreas contaminadas pelo chumbo, as concentrações são mais elevadas na carapaça, que nos tecidos moles.

Na Turquia, amostras de produtos industrializados de peixes foram analisadas com o objetivo de verificar os níveis de metais consumidos pela população. Nas amostras de anchovas congeladas foram encontradas concentrações elevadas de chumbo, na ordem de 314,2 µg/kg; e de acordo com o Turkish Food Codex o nível máximo permitido é de 1,0 mg/kg.

Quando a exposição ocorre por derivados orgâno-metálicos, a captação é rápida, porém, cessada a exposição, as concentrações no organismo diminuem rapidamente.

A FDA (2006b) avaliou a presença de metais, através do programa intitulado TDS (*Total Diet Study*) para a população americana, em um grande número de produtos alimentícios (cerca de 380 diferentes itens). As concentrações de chumbo observadas variaram desde valores abaixo do limite de detecção até 0,136 mg/kg (couve).

A carga de contaminante existente nos vegetais é gerada pela captação do metal pelas raízes e pela deposição de material contendo chumbo finamente particulado no vegetal. Portanto, as alterações da qualidade do ar, a longo prazo, implicarão em diferentes teores de metal nos alimentos produzidos. Estudos revelam que a deposição atmosférica de chumbo em vegetais, como nas gramíneas, espinafre, cenoura e trigo, poderão contribuir na ordem de 73 a 95% da concentração encontrada.

Nos últimos anos tem-se observado, em muitos países, que a retirada do chumbo tetraetila da gasolina (agente antidetonante) tem diminuído os níveis de chumbo no ar, em regiões de tráfego intenso. Conseqüentemente, a contaminação de alimentos por este metal tem diminuído.

Nos animais, a distribuição de chumbo é associada ao metabolismo do cálcio e, a não ser em situações especiais de contaminação, os níveis observados nos tecidos são quase sempre baixos.

O chumbo também pode ser incorporado aos alimentos durante o processo de industrialização, ou no preparo doméstico, especialmente quando são utilizados utensílios de cerâmica, chumbo-cristal ou metálicos.

O chumbo pode ser incorporado ao cristal, utilizado na fabricação de copos, jarras e outros utensílios, que são admirados pelo seu brilho e durabilidade. Cientificamente é documentado que o chumbo pode ser lixiviado para os líquidos neles contidos. Além da contaminação das uvas durante o cultivo, os vinhos engarrafados podem receber uma proteção de chumbo que cobre as rolhas, e que libera o metal, durante a transferência da bebida.

Os alimentos de origem animal apresentam níveis variáveis de chumbo, entretanto nos ossos eles são mais elevados. Quando carnes com ossos são assadas, evidencia-se pequena migração de chumbo, entretanto, quando cozidas, principalmente com vinhos, constata-se uma maior liberação.

Na Coreia, Lee e cols. (2006), pesquisaram a presença de chumbo em 116 alimentos mais representativos e preparados de acordo com as maneiras típicas da população. A ingestão semanal foi 170,6 μg /pessoa, correspondendo a 3,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo. A ingestão diária avaliada foi de 24,4 μg /pessoa e o PTWI de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo. Os vegetais revelaram ser a maior fonte de exposição ao chumbo.

Os valores de chumbo encontrados nos alimentos consumidos por crianças coreanas foram em média 0,337 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo/dia. A ingestão de chumbo pelas crianças e mães foram, respectivamente, 51,7% e 64,8% do total introduzido no organismo por via respiratória e pela dieta.

Na Alemanha, na ilha de Amrum (Mar do Norte), observou-se que a ingestão média semanal de chumbo foi de 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo (intervalo de 0,63 a 5,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo), portanto, abaixo do PTWI (WHO, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corpóreo por semana).

Verificou-se que as concentrações originais de chumbo presente nos grãos de trigo duro apresentavam uma grande incerteza quanto aos níveis estimados nos produtos finais. A moagem dos grãos, a pureza da água utilizada e os metais liberados do equipamento são pontos críticos para a contaminação do produto final.

Quanto aos vegetais, a lavagem e o preparo antes do cozimento podem remover entre 32 a 98% do chumbo. A fervura de vegetais pode elevar ou diminuir seu nível, dependendo da concentração do metal na água. Observou-se, experimentalmente, que a captação de chumbo presente na água durante o cozimento foi de 3% para as batatas a 79% para o repolho.

As plantas contêm metais em quantidades variáveis em razão da transferência destes elementos da água, solo e ar. Os fitoterápicos consumidos por longos períodos podem oferecer riscos aos indivíduos se os produtos tiverem níveis elevados de metais. Caldas e Machado (2004) observaram que amostras de *Aesculus hippocastanum* (Castanha da Índia) tinham níveis de chumbo 440% superiores ao PTWI.

O leite e seus derivados constituem um importante grupo de alimentos na dieta do homem; o consumo pelas crianças merece atenção especial, pois estas são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos deste metal. Os níveis de chumbo nos queijos variam em função de fatores, como as diferenças entre as espécies, área geográfica e características do processo de produção.

No Brasil (Caçapava, SP), indústria produtora de lingotes de chumbo causou contaminação ambiental na região do Vale do Paraíba pelos metais chumbo e cádmio. Foram analisadas 218 amostras de leite in natura e pasteurizado. Entre as amostras analisadas, 43 apresentaram teores de chumbo acima do limite máximo estabelecido pela legislação brasileira que é de 0,05 mg/kg.

No Reino Unido, a *Food Standards Agency*, (FSA 2004) realizou estudos com o objetivo de compilar informações sobre o consumo de metais pela população. O valor médio encontrado para adultos foi de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo/dia (maior valor encontrado foi de 0,18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo/dia), correspondendo, portanto, à ingestão de 0,0074 mg/dia.

Recentemente, constatou-se a ocorrência de expressiva exposição ao chumbo em duas famílias suecas, através da ingestão de suco preparado em jarra de cerâmica vitrificada produzida na Grécia.

4.2. Toxicocinética

Na população em geral, a exposição ao chumbo ocorre primariamente através do trato gastrointestinal e com alguma contribuição da via inalatória.

A maior parte do chumbo presente no trato gastrointestinal (TGI) é resultante da ingestão de alimentos e bebidas. Condições fisiológicas como a idade, gravidez, estado nutricional do cálcio e ferro, e jejum, assim como as características físico-químicas do meio ingerido como, por exemplo, tamanho das partículas, solubilidade e espécies de chumbo, são fatores importantes que influenciam a eficiência da absorção do metal no trato gastrointestinal. Apesar da solubilidade dos sais e complexos de chumbo ser um dos fatores importantes no processo de absorção deste metal, ela é influenciada sobremaneira pelas

condições de plenitude gástrica. Considera-se que a absorção do chumbo por adultos seja de cerca de 63%, quando estiverem em jejum. A presença de cálcio e fosfato na dieta diminui o nível de absorção. A razão estimada de absorção entre o indivíduo alimentado e o indivíduo em jejum é de 0,04 a 2.

Há suposições de que exista um mecanismo adaptativo, pois a absorção se torna progressivamente menor à medida que a ingestão aumenta.

As secreções gastrintestinais e as enzimas digestivas desempenham um papel significativo, pois estão relacionadas à conversão do metal à forma disponível, para ser absorvida. A absorção também é influenciada por diferenças funcionais que possam ocorrer, como, por exemplo, o tempo exigido para o transporte do alimento no TGI.

Diferenças na absorção de chumbo são observadas entre recém-nascidos, crianças e adultos. Elas resultam de diferenças individuais na capacidade de absorver moléculas de determinado tamanho, e na qualidade e quantidade de enzimas digestivas e secreção biliar.

A absorção de chumbo pelo TGI por adultos saudáveis, ingerindo dietas mistas, é de 4 a 11%, com média provavelmente em torno de 3 a 10%. A absorção de chumbo pelas crianças é maior que pelos adultos, estimando-se em aproximadamente 45 a 50%. A excreção de chumbo pelas fezes e por outras vias como o suor, saliva e cabelo, dificulta o estabelecimento preciso da razão entre a ingestão e a excreção de chumbo nas fezes e, conseqüentemente, as taxas de absorção.

A absorção de chumbo em crianças é afetada pelo seu estado nutricional e as deficientes em ferro possuem nível mais elevado deste metal. As crianças deficientes em cálcio absorvem mais chumbo, resultando em nível de plumbemia mais elevado.

Durante a gravidez, possivelmente, em razão da mobilização do chumbo dos ossos, os níveis sanguíneos se elevam. Nota-se que, além da gravidez, a lactação e a osteoporose resultam na liberação de chumbo dos ossos para a corrente sanguínea.

A concentração de chumbo no sangue reflete a dose absorvida e serve como parâmetro para se ter uma noção das exposições prévias, de alguns meses.

A absorção de chumbo em humanos não se eleva continuamente à medida que concentrações cada vez maiores sejam ingeridas, evidenciando que a absorção é um processo de capacidade limitada.

A distribuição de chumbo parece não ser diferente nos adultos em relação às crianças. Nos adultos, aproximadamente, 94% da carga corpórea de chum-

bo estão nos ossos, enquanto que nas crianças a carga corpórea é de 73%. Observa-se, também, que a concentração de chumbo nos ossos eleva-se com a idade, e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente vinte e sete anos.

A concentração de chumbo nos ossos é considerada biomarcador de acúmulo ou exposições de longo prazo.

O chumbo depositado nos ossos de mulheres em estado de gestação é uma fonte significativa de transferência do metal ao feto, e isto é possível devido à ocorrência de reabsorção dos ossos da mãe para formação do esqueleto do feto.

Existem nos ossos dois compartimentos, um muito estável em que o chumbo permanece com meia-vida de dezenas de anos, e outro lábil que mantém o equilíbrio entre o chumbo dos ossos e dos tecidos moles e sangue.

Nos indivíduos com idade entre 60 e 70 anos, a carga total de chumbo nos ossos é de cerca de 200 mg ou menos, enquanto que em indivíduos menores de 16 anos esta carga é de cerca de 8 mg.

Estudos realizados no final da década de 60, demonstraram que o chumbo está presente nos tecidos moles, e os percentuais são aproximados de 33% (fígado), 18% (músculo esquelético), 16% (pele), 11% (tecido conectivo denso), 6,4% (gordura), 4% (rins), 4% (pulmões), 2% (aorta), 2% (cérebro) e outros tecidos (< 1%).

A meia-vida de excreção do chumbo presente no sangue de adultos é de aproximadamente trinta dias. Aproximadamente, 99% do chumbo sanguíneo encontram-se nos eritrócitos, e cerca de 40 a 75% encontrados no plasma estão ligados às proteínas, principalmente, à albumina. A fração não ligada à proteína forma complexos com compostos sulfidrilícos de baixo peso molecular, como a cisteína e a homocisteína.

O chumbo é excretado, principalmente, na urina e nas fezes, e as vias menores são o suor, saliva, cabelo, unhas e leite materno. A excreção fecal é responsável por aproximadamente um terço da excreção total do chumbo absorvido e a razão excreção fecal/urina é de aproximadamente 0,5. A excreção urinária é responsável por aproximadamente 12% (7 a 17%) da ingestão diária de chumbo e a fecal por cerca de 90% (87 a 94%) da ingestão diária.

As concentrações de chumbo no sangue (Pb-S) e na água (Pb-A) guardam uma relação do tipo: $Pb-S(\mu g/dL) = 5,6 + 2,62 (Pb-A)^{1/2}$.

As crianças e as mulheres grávidas requerem observações adicionais, pois, com relação aos adultos,

as crianças são mais susceptíveis ao chumbo, ingerem mais chumbo nos alimentos por quilo de peso corpóreo (fator de 2 a 3), absorvem mais chumbo através do TGI, e o metal atravessando a barreira placentária pode afetar o desenvolvimento fetal.

4.3. Efeitos tóxicos

Os órgãos mais suscetíveis ao chumbo são os sistemas nervoso em desenvolvimento, hematológico, cardiovascular e renal. Potencialmente, a ação tóxica do chumbo é observada em todo o organismo, como resultado de sua ampla distribuição.

As exposições ao chumbo devem ser evitadas principalmente durante o período de gravidez para prevenir efeitos tóxicos no organismo em formação.

Efeitos cardiovasculares. Nas exposições a baixas concentrações de chumbo, que resultam em baixos níveis de plumbemia, os efeitos cardiovasculares de maior importância são a elevação da pressão sanguínea e a diminuição da taxa de filtração glomerular. Estes efeitos são correlacionados, ou seja, uma alteração pode afetar a outra.

Os efeitos do chumbo sobre a pressão sanguínea parecem ocorrer mais nas pessoas de meia idade que em jovens. Vários fatores interferem nesse parâmetro, e entre eles estão massa corpórea, raça, tabagismo, bebidas alcoólicas, histórias familiares de doenças cardiovasculares e renais e a dieta.

Efeitos nos músculos e ossos. Os efeitos do chumbo nos músculos (fraqueza, câimbras e dores nas articulações) foram observados em exposições ocupacionais a elevadas concentrações ou pela ingestão de bebida contaminada com elevado teor de chumbo.

A exposição ao chumbo é associada com interferência no crescimento dos ossos, retardamento do processo de mineralização de dentes e aumento da incidência de cáries.

Efeitos hepáticos. As exposições ocupacionais ao chumbo têm sido associadas a efeitos hepáticos, porém os estudos são escassos.

Efeitos renais. A relação entre a exposição ao chumbo e a nefrotoxicidade, na maioria das pesquisas, tem sido relatada na área ocupacional e muito pouco na ambiental.

A nefrotoxicidade plumbica é caracterizada por nefropatia tubular proximal, esclerose glomerular e

fibrose intersticial. Como consequência das interações, observam-se enzimúria, proteinúria com baixo e elevado peso molecular, diminuição da taxa de filtração glomerular e interferências no transporte de ânions e de glicose. Os efeitos na filtração glomerular foram evidentes com plumbemia abaixo de 20 µg/dL, a enzimúria e proteinúria tornaram-se evidentes com plumbemias a partir de 30 µg/dL e as alterações patológicas e interferências severas nas funções, somente foram constatadas com níveis superiores a 50 µg/dL.

Efeitos endócrinos. Interferência nos hormônios da tireóide, pituitária e testículos somente foram observados nas exposições ocupacionais ao chumbo.

Efeitos oculares. Há indicações de que o chumbo possa desequilibrar as condições redoxi do cristalino através da indução de danos oxidativos nas células epiteliais do cristalino.

Efeitos sobre o sistema imunológico. O chumbo pode exercer efeitos no sistema imune, porém, o significado clínico ainda não é conhecido.

Efeitos neurológicos. A encefalopatia severa provocada pelo chumbo somente foi documentada em adultos e crianças que apresentavam elevadas concentrações sanguíneas do metal.

Estudos com trabalhadores expostos ao chumbo têm sido realizados procurando associar plumbemia com a função nervosa periférica, utilizando a medição da velocidade de condução de nervos estimulados eletricamente.

Observaram-se significativas correlações entre plumbemia e testes de habilidade cognitiva e resultado educacional. As evidências de alterações da função intelectual provocada pelo chumbo foram constatadas em grupo de 501 crianças, com idade entre 6 e 9 anos, residentes em Edimburgo (Escócia). As exposições ocorreram, principalmente, pela ingestão de água potável contaminada pelo chumbo. A média de plumbemia era de 11,5 µg/dL, com intervalo de 3,3 a 34 µg/dL. Portanto, acredita-se que o chumbo interfere no desenvolvimento cognitivo de crianças.

Há relatos de que o chumbo absorvido por crianças provoque interferências no QI, induzindo empobrecimento da função intelectual. Estudos indicam que crianças com níveis elevados de exposição apresentam desempenho comprometedor em testes de memórias especiais.

Dietrich e cols. (2001) observaram, após ajustes de covariáveis independentes, que a plumbemia obtida de mães no período pré-natal, era significativamente associada ao aumento da frequência de comportamentos anti-sociais dos filhos, relatados pelos pais.

Embora estudos indiquem perdas auditivas em crianças expostas ao chumbo, existem controvérsias a respeito.

Efeitos na reprodução. Níveis moderados de exposição ao chumbo podem provocar ocorrência de abortos e de partos prematuros. Nos homens, a qualidade dos espermatozoides é comprometida quando os níveis plasmáticos atingem valores superiores a 40 µg/dL.

Efeitos no desenvolvimento. Não há relatos que associem a ocorrência de anomalias congênitas com baixos níveis de exposição ao chumbo. Observou-se, na Espanha, que quanto mais elevados eram os níveis de plumbemia nas mães e filhos, menores eram o peso das crianças, das circunferências abdominais, das cabeças, e dos comprimentos das crianças após o nascimento.

Efeitos genotóxicos. Somente em trabalhadores expostos têm sido relatadas algumas alterações genotóxicas.

Efeito carcinogênico. A EPA classifica o chumbo no Grupo B2, como provavelmente carcinogênico ao homem, assim como a IARC classifica o chumbo inorgânico como provavelmente carcinogênico ao homem.

4.4. Interações com outras substâncias químicas

Dietas com baixos níveis de cálcio provocam, entre outras alterações, aumento da absorção, da deposição e da excreção urinária de chumbo. A deficiência de fósforo é associada a uma maior absorção e retenção de chumbo, agindo de forma aditiva à deficiência de cálcio. Estudos evidenciam que o cálcio e o fósforo administrados isoladamente reduzem a absorção de chumbo e, quando administrados juntos, o fator de redução é da ordem de 6.

A deficiência de ferro resulta em aumento da deposição de chumbo em todo o organismo, e esse aumento é similar tanto nos ossos quanto nos tecidos moles. Essa deficiência é comumente encontrada em

crianças que apresentam algum grau de intoxicação pelo chumbo.

O zinco tem demonstrado ser um agente ativador e mesmo reativador da enzima ALA-D, inibida pelo chumbo. Foi documentado que crianças com elevado nível de plumbemia consumiam menos zinco que crianças com níveis inferiores de chumbo no sangue. Tem sido observada uma relação inversa entre ferro e chumbo, indicando que a deficiência de ferro aumenta a toxicidade do chumbo. Recentemente, Wright e cols. (2003) verificaram, ao estudarem 1.275 crianças, que o risco de intoxicação pelo chumbo estava associado à deficiência de ferro, e mostrava-se equivalente a um fator 4 – 5 vezes maior quando comparado com o risco de referência para as intoxicações com chumbo.

4.5. Prevenção

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu para o guia de qualidade para o chumbo em água potável o valor de 0,01 mg/L. A ingestão semanal tolerável provisória (PTWI) proposta pela OMS é de 25 µg/kg de peso corpóreo (equivalente a 3,5 µg/kg de peso corpóreo por dia) para crianças, tendo-se como base o fato do chumbo ser acumulativo.

O FDA, em 2006 estabeleceu que a presença de chumbo em doces e embalagens deveria atender ao limite de 0,1 ppm. O limite de chumbo estabelecido pela FDA para a água potável engarrafada é de 0,005 mg/L.

No Brasil, a Portaria Nº. 685, de 27 de agosto de 1998, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estabeleceu os limites máximos de tolerância para o chumbo em alimentos. Os alimentos e os respectivos limites são: caramelos e balas, cacau (exceto manteiga de cacau e chocolate adoçado), dextrose (glicose), peixes e produtos de pesca e partes comestíveis de cefalópodes o valor de 2,0 mg/kg; chocolate adoçado 1,0 mg/kg; sucos de frutas cítricas 0,3 mg/kg; alimentos para fins especiais, preparados especialmente para lactentes e crianças até três anos 0,2 mg/kg; óleos, gorduras e emulsões refinadas 0,1 mg/kg; e leite pronto para consumo 0,05 mg/kg.

A Portaria Nº. 518, de 25 março de 2004, do Ministério da Saúde estabelece como valor máximo permitido para a água potável a concentração de 0,01 mg/L.

Os materiais metálicos empregados em embalagens não devem conter mais de 0,01% de chumbo (BRASIL, 2007).

5. CÁDMIO

Somente nas últimas décadas houve um significativo aumento no número de estudos científicos sobre

este metal. Contrastando com o chumbo e mercúrio, até 1950 havia poucas informações sobre os aspectos toxicológicos deste elemento, apesar de sua crescente utilização a partir da primeira guerra mundial.

Esse aumento de informações científicas, em parte, ocorreu devido à necessidade de se avaliarem os agentes químicos contaminantes do ambiente, especialmente aqueles mais persistentes e amplamente distribuídos. Ademais, os avanços tecnológicos colocaram à disposição dos pesquisadores equipamentos que pudessem avaliá-los com maior precisão e exatidão.

No Japão, em 1950, desenvolveram-se estudos sobre osteomalácia e proteinúria, como consequência da ingestão de alimentos contaminados pelo cádmio. O interesse dos pesquisadores, além de outras razões, foi despertado pela descoberta de uma proteína renal em equínos, rica em zinco e cádmio. Verificou-se posteriormente que esta proteína metalotioneína existia em outros órgãos, em várias espécies.

Atualmente, o cádmio é colocado em oitavo lugar na lista prioritária de substâncias listadas como sendo perigosas.

5.1. Fontes de exposição

A produção mundial de cádmio aumentou quatro vezes de 1950 para 1990 e, mais recentemente, ela tem apresentado ligeira diminuição. A produção mundial, em 2000, foi de 19.700 toneladas e as reservas mundiais, em 2001, foram estimadas em 600.000 toneladas, portanto, no ritmo atual, a extração poderá durar por 30 anos aproximadamente.

Nas regiões próximas às fundições, os níveis de cádmio na atmosfera são mais elevados e diminuem rapidamente à medida que se distancia da fonte de emissão. É possível encontrar níveis que excedam a 100 mg Cd/kg de solo ao longo da vizinhança dessas fundições. Os rejeitos da produção de metais não ferrosos, e de artigos que contenham cádmio contribuem significativamente para a poluição ambiental.

O alimento é a principal fonte de exposição para a população não exposta por razões de trabalho e a contribuição de outras fontes de cádmio é pequena.

As culturas existentes nas regiões próximas às fontes de poluição geralmente apresentam níveis de cádmio mais elevados que nas regiões não industrializadas. Entretanto, nem sempre é possível distinguir no vegetal, se o cádmio é proveniente da superfície de deposição ou da captação pelas raízes.

No Japão, no final da década de 60, verificou-se que os níveis de cádmio na dieta consumida pela

população que vivia próxima ao rio Jinzu, onde a doença de *Itai-itai* havia se tornado endêmica, eram da ordem de 500 µg/ dia; enquanto que em outras áreas poluídas era de 300 µg/ dia ou mais. No final da década de 70 os níveis diminuíram e chegaram a valores abaixo de 100 µg/ dia. Nas áreas não poluídas, em 1969, os níveis na dieta eram de aproximadamente 100 µg/ dia, e gradativamente diminuíram para 40 µg/ dia no final da década de 70, e alcançaram os níveis atuais de 30 µg/ dia. O cádmio presente no arroz é responsável por 30 a 40% do metal na dieta da população de áreas não poluídas. Deve-se considerar, porém, que os níveis de cádmio na dieta no Japão, de 25 a 30 µg/ dia, ou 1/10 dos níveis de áreas poluídas do passado, ainda é considerado elevado, quando se compara com áreas produtoras de outros países da Ásia.

As contaminações do solo pelo cádmio ocorrem, também, por resíduos da fabricação do cimento, pelas cinzas produzidas pela queima de combustíveis fósseis e lixos urbanos e por sedimentos de esgotos.

Nos solos agrícolas, uma fonte direta de introdução de cádmio é a utilização de fertilizantes fosfatados. Os níveis de cádmio nestes fertilizantes variam amplamente e dependem da origem das rochas de fosfato.

Estima-se que nos países da comunidade europeia a contaminação do solo pelos fertilizantes seja, em média, da ordem de 5 g/hectare/ano. A aplicação destes fertilizantes em longo prazo provoca uma elevação das concentrações de cádmio no solo, apesar do relativamente baixo nível de introdução do metal.

A captação desse metal pelas plantas é maior quanto menor o pH do solo e as chuvas ácidas representam um fator que determina aumento na concentração média de cádmio nos produtos agrícolas. As safras são sujeitas a considerável variação sazonal, e a temperatura e a precipitação pluviométrica são fatores que contribuem significativamente. Contudo, existem diferenças entre as espécies quanto à capacidade de captação de cádmio do solo.

Tem-se procurado diminuir os níveis de cádmio nas lavouras por meio de práticas agrônômicas como a calagem, ou ainda, manter elevados os teores de matéria orgânica no solo, reduzir a utilização de fertilizantes fosfatados e de sedimentos de esgotos, e evitar a deposição atmosférica. Procura-se também, quando possível, escolher espécies que tenham baixos níveis de captação de cádmio do solo.

Na Coreia, pesquisaram-se as concentrações de cádmio nos alimentos consumidos pelas crianças e os valores indicaram que a ingestão do metal era de 0,457 µg/ kg de peso corpóreo/dia. A ingestão de cádmio presente na dieta correspondeu a 97,8% do

total absorvido pelas crianças e a 98,2% do total absorvido pelas mães (via respiratória e dieta).

Os procedimentos de lavagem, descascamento e cozimento de vegetais podem reduzir os níveis de cádmio. A utilização de recipientes de cerâmica para armazenar alimentos pode resultar em contaminação significativa de cádmio pelo alimento, principalmente se forem líquidos ácidos.

Na pecuária os animais podem ingerir pastagens e água contaminadas, e o acúmulo de cádmio no organismo animal resulta em concentrações mais elevadas nos rins e fígado destes animais.

Os níveis de cádmio nas frutas, carne e vegetais geralmente são inferiores a 10 µg/kg, no fígado de 10 a 100 µg/kg e nos rins de 100 a 1.000 µg/kg. Nos cereais normalmente os níveis são aproximadamente de 25 µg/kg de peso úmido.

A água é uma importante fonte de contaminação pelo seu consumo natural, e também pelo seu uso na fabricação de bebidas e no preparo de alimentos.

Os rios podem contaminar terras vizinhas, quer pela utilização da água contaminada nas irrigações ou durante os períodos em que ocorrem as enchentes.

Normalmente, as concentrações de cádmio em águas não poluídas são inferiores a 1 µg/L. As concentrações médias de cádmio dissolvido em 110 estações em todo o mundo têm sido menores que 1 µg/L, e o maior valor encontrado foi de 100 µg/L no rio Rimao, Peru.

O íon cádmio é a forma mais comum de disponibilidade para os organismos aquáticos. Os complexos inorgânicos parecem não ser absorvidos pelos peixes, e os complexos orgânicos como os xantatos e ditiocarbamatos atravessam com facilidade as membranas biológicas.

A absorção de cádmio pelos organismos aquáticos é influenciada pela dureza (Ca^{++} e Mg^{++}) da água.

O aumento da concentração de cálcio na água reduz a captação de cádmio pelas guelras dos peixes, e também o acúmulo e a toxicidade do metal. Há indicações de que a bioconcentração do metal nos peixes diminui com o tamanho do exemplar e se eleva gradativamente com o aumento da temperatura até 16°C. Além da contaminação da água pelo cádmio, a disponibilidade de alimentos contaminados representa uma fonte adicional responsável pelos níveis do metal nos peixes.

Certos crustáceos comestíveis, como caranguejos e lagostas, contêm concentrações relativamente elevadas de cádmio, depositado principalmente no hepatopâncreas ou "carne escura".

Dependendo dos hábitos alimentares da população, estes alimentos poderão ser responsáveis por exposições significativas.

A Food Standards Agency (FSA, 2004), do Reino Unido, realizou um estudo completo sobre a presença de metais e outros elementos na dieta total consumida pela população. Verificou-se que o cádmio estava presente em baixas concentrações na maioria dos alimentos. As concentrações mais elevadas foram encontradas nas nozes (0,06 mg/kg) e nos órgãos internos (0,041 mg/kg). Entre os alimentos, as contribuições mais significativas para o total de cádmio dos alimentos foram: a batata (31%), o pão e cereais (17%). A exposição estimada na dieta consumida foi de 0,12 µg/kg de peso corpóreo/dia para os adultos, 0,31 – 0,32 µg/kg de peso corpóreo/dia para as crianças, 0,12 – 0,14 µg/kg de peso corpóreo/dia para os idosos e 0,13 µg/kg de peso corpóreo/dia para os vegetarianos.

A FSA (FSA, 2006) conduziu estudos que demonstraram que os níveis mais elevados de cádmio foram encontrados em amostras individuais de siri (3,7 mg/kg), assim como em amostras de moluscos e cefalópodes. O consumo de uma porção deste siri por semana determina mais da metade do PTWI para o cádmio.

As concentrações de cádmio encontradas no grão duro de trigo correlacionam-se com os teores do metal encontrados na massa, preparada com a matéria-prima.

As amostras de anchovas, obtidas em peixarias da Turquia, possuíam elevadas concentrações de cádmio (494,2 µg/kg). Os filés de anchovas enlatadas 25,1 µg/kg; e em dois produtos enlatados de atum os níveis de cádmio foram, também, elevados (246,5 e 182,0 µg/kg).

A determinação de cádmio na dieta permite estimar a dose diária de cádmio ingerida. Outra maneira de se avaliar é por dosagem de cádmio fecal. Entretanto, quando a avaliação é realizada utilizando o cádmio fecal, a estimativa da exposição diária é inferior à obtida pela determinação do cádmio na dieta.

5.2. Toxicocinética

A principal via de exposição ao cádmio da população não exposta por razões de trabalho e não fumante se dá através da ingestão de água e alimentos.

A absorção gastrointestinal de cádmio pelo homem é, em média, 5% do total introduzido pela via oral, todavia os valores encontrados individualmente variam de menos de 1% a mais de 20%.

Nas pessoas saudáveis, 3 a 7% do cádmio ingerido são absorvidos; e nos indivíduos com deficiência de ferro a absorção pode ser de 15 a 20%.

Constatou-se, experimentalmente, que vários fatores interferem na absorção de cádmio pelo TGI, e entre eles incluem-se: espécie animal estudada, tipo de composto, dose, frequência de administração, idade ou estágio de desenvolvimento, gravidez e lactação, uso ou não de drogas, estado nutricional e interações do cádmio com vários nutrientes.

O cádmio absorvido, presente na corrente sanguínea, é distribuído a várias partes do organismo.

As metalotioneínas são proteínas de peso molecular relativamente baixo que contém grande número de resíduos de cisteína, que se caracterizam por grande afinidade ao cádmio. As metalotioneínas possuem várias funções, a sua síntese pode ser induzida por metais essenciais como o zinco e o cobre, e ela está envolvida com o armazenamento destes metais. Por exemplo, a Zn-metalotioneína pode detoxificar radicais livres.

O cádmio é transportado no plasma na forma de complexo com a metalotioneína. Este complexo é filtrado nos glomérulos, presente na urina primária e reabsorvido nas células do túbulo proximal, onde a ligação Cd-metalotioneína é quebrada. O cádmio não ligado estimula a produção de nova metalotioneína, que se liga ao cádmio presente nas células dos túbulos renais, prevenindo desta forma os efeitos tóxicos do cádmio livre. Se a capacidade de produção de metalotioneína é excedida, ocorrem danos nas células do túbulo proximal, e os primeiros sinais deste efeito é a proteinúria de baixo peso molecular.

A metalotioneína isolada dos rins humanos contém zinco, cobre e cádmio.

O cádmio presente nos eritrócitos está ligado intracelularmente às frações de proteínas de baixo e relativamente alto peso molecular.

A metalotioneína presente na mucosa do trato gastrointestinal desempenha, possivelmente, um papel no transporte do cádmio. A sua presença nas células da placenta impede o transporte do cádmio do sangue materno ao feto; e, somente quando a concentração de cádmio for baixa, ela atravessa a barreira hemato-encefálica. Os recém-nascidos são praticamente livres de cádmio, enquanto que o zinco e o cobre são facilmente supridos no feto. O cádmio ligado à metalotioneína presente no alimento, parece não ser absorvido e/ou distribuído da mesma maneira que os compostos inorgânicos de cádmio. Camundongos expostos ao composto cádmio-metalotioneína apresentam níveis sanguíneos e hepáticos inferiores, e níveis renais superiores, aos animais expostos às mesmas concentrações de cloreto de cádmio.

As mulheres com baixo nível de ferro, refletidos por baixas concentrações de ferritina, apresentam

uma taxa média de absorção gastrointestinal de cádmio, duas vezes maior que o grupo controle.

A substituição de dieta mista por dieta vegetariana, durante um período de três meses, resultou na tendência de aumento na eliminação de cádmio nas fezes, sugerindo que as fibras contidas na dieta tenham um efeito inibitório na absorção de cádmio.

Tem sido demonstrado em diferentes grupos de mulheres grávidas, não grávidas e crianças, que a elevação das concentrações de cádmio está associada com a diminuição de ferro armazenado.

O cádmio pode alcançar o feto no início da gestação, porém, após o desenvolvimento da placenta o nível de transferência é pequeno.

As exposições por longo prazo ao cádmio produzem acúmulo seletivo no fígado e no córtex renal, estimado em 75% do total da carga corpórea dos indivíduos.

Após exposição a dietas com concentrações de cádmio normalmente encontradas nos alimentos (10 a 30 µg/dia), cerca de 50% da carga corpórea é encontrada nos rins, aproximadamente 15% no fígado e em torno de 20% nos músculos. Baixas concentrações são encontradas no cérebro, ossos e gorduras.

As concentrações de cádmio nos rins se elevam até a idade de 50 a 60 anos, e depois declinam, possivelmente devido a alterações da função renal. As concentrações hepáticas e renais podem declinar subsequentemente aos danos renais e elevação dos níveis de perda de cádmio na urina.

Normalmente pouco cádmio é excretado na urina. A taxa de excreção se eleva lentamente com o aumento da carga corpórea, porém, como a disfunção renal ocorre, ela se eleva significativamente e as concentrações de cádmio no fígado e nos rins diminuem.

O cádmio fecal representa a somatória do cádmio não absorvido, do desprendido de células da mucosa e do excretado pela via biliar. Nas exposições por doses baixas e moderadas, a quantidade excretada nas fezes é aproximadamente a mesma excretada na urina. Vias menores de excreção incluem o cabelo, leite e suco pancreático.

A meia-vida biológica do cádmio em humanos é de 10 a 35 anos.

5.3. Efeitos tóxicos

O cádmio é normalmente encontrado na forma iônica livre na água, enquanto que nos alimentos o íon, geralmente, está complexado com uma variedade de ligantes, incluindo proteínas como as metalotioneínas.

O cádmio provoca uma série de efeitos tóxicos que podem ser observados em humanos e nos ani-

mais de experimentação. Alguns destes efeitos são evidenciados em exposições por doses elevadas e em situações de exposição intencional ou acidental.

Os efeitos tóxicos associados ao cádmio, como os efeitos gastrintestinais, hepáticos, endócrinos, dérmicos, oculares, no metabolismo, neurológicos, na reprodução e no desenvolvimento, somente foram observados com doses elevadas e em animais de experimentação.

Efeitos renais. Os rins são considerados os principais órgãos críticos, com efeitos similares àqueles observados após exposições ocupacionais por via respiratória.

O cádmio provoca nos rins danos tubulares que resultam em aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular. Se a exposição continuar, a disfunção tubular pode progredir e os danos glomerulares levam à deterioração da função renal e da saúde. Os primeiros sinais de danos tubulares aparecem na população exposta em níveis ambientais, em várias áreas industrializadas. Há muitos relatos sobre esses efeitos observados no Japão, Bélgica e China.

Verificou-se que a proteinúria tubular, encontrada na população em geral, não era associada com a disfunção renal progressiva. Por outro lado, a incidência do estágio final da doença renal aumentava, em exposições consideradas baixas a moderadas, em pessoas que viviam nas proximidades (10 km) de uma fábrica de baterias.

Fazendeiros que residiam nas áreas poluídas do Japão, apresentavam diminuições da reabsorção tubular de fosfatos e da taxa de filtração glomerular. Cessada a exposição, os habitantes das áreas contaminadas foram acompanhados e, após cinco anos, constatou-se que a β_2 -microglobulinúria, glicosúria e a aminoacidúria continuavam elevadas. Esses fatos ocorriam quando os níveis de β_2 -microglobulinúria excediam a 1.000 $\mu\text{g/g}$ de creatinina.

A taxa de excreção de cádmio de 2 $\mu\text{g}/\text{dia}$ corresponde a um nível de cádmio de 50 $\mu\text{g/g}$ de peso úmido do córtex renal. Dados compilados no Japão revelam que a concentração considerada crítica para os rins é de 200 $\mu\text{g/g}$ de peso úmido.

Por outro lado, há indicações de que as mulheres têm maior risco aos efeitos tóxicos do cádmio, em comparação aos homens. Não se conhece, exatamente, a razão destas observações, mas supõe-se que a carga corpórea de cádmio nas mulheres seja maior, ou que elas sejam mais suscetíveis aos efeitos provocados pelo cádmio.

Efeitos nos ossos. A doença de *Itai-itai* é uma doença óssea endêmica, prevalente na bacia do rio Jinzu, que corre pela parte central da Prefeitura de Toyoma, na região centro-oeste do Japão. A principal fonte de poluição de cádmio na área era uma mina, situada a 50 km à montante da área endêmica. Os arrozais da região, área de Fuchu, eram irrigados com a água do rio Jinzu. Até 1966 ocorreram mais de 100 mortes e provavelmente, entre 1936 e 1950, a incidência tenha sido muito elevada. Em março de 1989, 150 casos da doença de *Itai-itai* foram oficialmente reconhecidos, como doença associada à poluição. Os mecanismos propostos para os danos provocados pelo cádmio nos ossos, incluem interferência no metabolismo da vitamina D e do cálcio, secundariamente à disfunção tubular renal e efeitos diretos na reabsorção e/ou formação dos ossos.

A doença de *Itai-itai* é uma combinação de osteomalácia e osteoporose, e é a mais avançada forma de danos causados nos ossos, induzidos pelo cádmio, em razão do consumo de arroz contaminado pelo cádmio. A doença foi caracterizada pela observação de múltiplas fraturas espontâneas dos ossos, principalmente em mulheres idosas.

Mais recentemente, Alfvén e cols. (2000) afirmaram que mesmo nas exposições ambientais por baixas concentrações de cádmio os ossos parecem ser afetados.

Constatou-se na Bélgica, que mulheres na pós-menopausa expostas durante longos períodos ao cádmio, apresentavam diminuição da densidade óssea e aumento do risco de fraturas. O grau de perda da densidade óssea correlaciona-se com a excreção urinária de β_2 -microglobulina e com o índice de injúria renal.

No Japão, constatou-se ainda a existência de associações entre os danos renais induzidos pelo cádmio e a presença de baixas concentrações de 1, 25-diidroxi-vitamina D, elevação nos níveis do hormônio da paratireóide (PTH) e de marcadores de formação dos ossos. Estas indicações sugerem que as alterações ósseas podem ser secundárias ao desequilíbrio do metabolismo da vitamina D nos rins, como resultado de alterações na absorção e excreção de cálcio.

Além destes dois principais órgãos críticos, têm sido estudadas outras associações entre exposições por baixas concentrações de cádmio e efeitos tóxicos.

Efeitos cardiovasculares. Os estudos que procuram associar níveis de cádmio no sangue, urina ou em outros tecidos e elevação da pressão sanguínea encontram dificuldades, pela presença de fatores que confundem a interpretação dos achados. Destaca-se, nestas situações, o tabagismo, e quando ele é controlado a associação torna-se prejudicada.

Efeitos hematológicos. A exposição por via oral ao cádmio provoca a redução da captação de ferro, que pode resultar em anemia, principalmente, se a dieta for pobre em ferro.

Efeitos genotóxicos. Na China, estudos indicaram que habitantes de áreas poluídas apresentavam aumento de aberrações cromossômicas, associadas aos níveis urinários de cádmio.

Com relação aos efeitos carcinogênicos, não há informações suficientes, tanto em estudos com humanos quanto com animais de experimentação.

5.4. Relação dose-resposta

Vários casos de intoxicação aguda ocorreram entre 1940 e 1950, devido à ingestão de alimentos contaminados pelo cádmio, liberado de utensílios e recipientes folheados com o metal. Os níveis de exposição eram maiores quando alimentos e bebidas ácidas eram preparados e armazenados em contato com estas superfícies. Os sintomas característicos eram náuseas, vômitos e fortes dores abdominais. O teor de cádmio em bebidas foi da ordem de 16 mg/L. A recuperação dos indivíduos intoxicados foi rápida e completa.

Em 2003 (JECFA, 2003b), estimou-se que a disfunção dos túbulos renais ocorria se os níveis urinários de cádmio excedessem 2,5 µg/g de creatinina.

Kazantzis (2004) relatou que relações dose-efeito, com significância estatística, foram encontradas entre os teores de cádmio no sangue e na urina e aumento da excreção de proteína ligada ao retinol. Mulheres com cádmio na urina acima de 20 µg/g de creatinina ou de cádmio no sangue acima de 20 µg/g apresentaram menores densidades ósseas.

Na Suécia, o estudo denominado OSCAR (*Osteoporosis – Cadmium as a Risk factor*), utilizando dados de 1.021 indivíduos expostos ao cádmio ambiental, evidenciou a ocorrência de proteinúria tubular com níveis inferiores àqueles observados em outros estudos. Encontrou-se uma relação negativa dose-efeito entre a dose de cádmio e os valores de densidade mineral óssea (BMD) para os indivíduos que tinham idade de 60 anos ou superior. A relação dose-resposta mostrou que havia um aumento de risco de três vezes para a ocorrência de baixa densidade mineral óssea, associada a concentrações de cádmio na urina de 3 nmol/g de creatinina.

Segundo Bernard (2004), dependendo da sensibilidade do biomarcador renal e da suscetibilidade da população exposta, o valor limiar para o cádmio na urina

pode variar de 2 a 10 µg/g de creatinina. O valor limiar associado ao desenvolvimento de microproteinúria, o efeito crítico preditivo para o declínio da função renal, é estimado em torno de 10 µg/g de creatinina, tanto para a população exposta por razões de trabalho como para a população exposta no meio ambiente.

Jin e cols. (2004), ao estudarem 790 indivíduos que habitavam duas áreas contaminadas com cádmio e uma área não contaminada (controle), verificaram que o limite de confiança inferior para a concentração crítica de cádmio na urina, associado à disfunção dos túbulos renais, era de 3 – 4 µg/g de creatinina, considerando 5% de aumento de risco (prevalência) em relação ao nível do valor de base (referência).

Após ingestão de alimentos contaminados pelo cádmio por longo tempo observam-se alterações renais, com disfunção renal tubular, proteinúria, glicosúria e aminoacidúria. A maior incidência desta disfunção foi constatada em populações que ingeriram diariamente alimentos contendo 140 – 260 µg Cd/dia, por mais de 50 anos. Essas estimativas variam em função do peso corpóreo para as populações consideradas e, naquelas situações, calcula-se que a concentração de cádmio no córtex renal seja da ordem de 200 mg/kg de peso úmido, que é denominada concentração crítica renal. Ainda com relação ao cádmio, a ingestão diária de 140 – 260 µg/dia ou a introdução cumulativa de 2.000 mg ou mais induzem aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular.

5.5. Interações com outras substâncias químicas

Os efeitos tóxicos do cádmio observados em experimentos animais são dependentes de uma série de fatores, tais como a genética, idade do animal e seu estado nutricional.

Os efeitos tóxicos provocados pelo cádmio têm como fundamento principal a sua influência negativa nos sistemas enzimáticos das células, através da substituição de outros íons metálicos, principalmente o zinco, cobre e cálcio, em metaloenzimas. Outro aspecto refere-se a sua intensa afinidade com estruturas biológicas que contêm grupos sulfidrilas (-SH), tais como as proteínas, enzimas e ácidos nucleicos.

Vários efeitos observados resultam de interações do cádmio com micro e macromelementos necessários ao organismo, especialmente, o cálcio, zinco, cobre, ferro e selênio. Estas interações podem ocorrer em diferentes estágios da absorção, distribuição e excreção de bioelementos e do cádmio, assim como em estágios das funções biológicas dos elementos essenciais.

No sistema biológico, o cádmio e o zinco são ligados às macromoléculas, principalmente através do enxofre (S), oxigênio (O) e nitrogênio (N), e interagem francamente com doadores de S, O e N. Eles se ligam preferencialmente às mesmas proteínas, albumina na corrente sanguínea, metalotioneína e outras proteínas nos tecidos.

Como o cádmio e o zinco competem pela captação no interior das células, o cádmio pode substituir o zinco em vários processos bioquímicos.

O cádmio interfere na absorção do zinco, distribuição nos tecidos e transporte ao interior das células. Os processos metabólicos mediados pelo zinco sofrem interferências do cádmio, como na produção celular de DNA, RNA e proteínas.

O tratamento prévio de animais com pequenas doses não tóxicas de sais de cádmio induz fenômeno de resistência, sendo seu provável mecanismo a estimulação da síntese de metalotioneína.

Efeitos aditivos são observados após administração simultânea de cádmio e compostos mercúricos.

A toxicidade crônica do cádmio em determinadas espécies de animais lembra as deficiências de zinco e/ou cobre e pode ser prevenida pela administração de elevadas doses destes elementos.

Estudos em humanos evidenciam elevação da concentração de cádmio, assim como de zinco, nos tecidos renais, conforme aumenta a idade. Contudo, a concentração renal de cobre é aumentada pela administração de cádmio, demonstrando sua interferência no processo de distribuição.

A anemia causada pelo cádmio pode ser prevenida pela administração de ácido ascórbico. É provável que essa anemia tenha relação com a menor absorção de ferro pelo trato gastrointestinal, pois é revertida por suplementos de ferro na dieta.

5.6. Prevenção

É indicada uma série de medidas para prevenir a ingestão de alimentos contaminados com cádmio que venha comprometer a saúde da população. Recomenda-se maior controle na determinação de cádmio nos alimentos e na água potável.

Em 1989 a JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) estabeleceu para a PTWI (*Provisional Tolerable Weekly Intake*) de cádmio 7 µg/kg de peso corpóreo/semana, tanto para adultos quanto para crianças. A PTWI foi derivada de informações referentes ao acúmulo estimado de cádmio no organismo durante um período de 50 anos, pela exposição de 1 µg/kg de peso corpóreo/

dia. Segundo a JECFA em 2005, a ingestão média de cádmio oscila de 1 a 4 µg/kg de peso corpóreo/semana, e reconhece que "existe uma pequena margem de segurança entre a exposição considerada normal e a exposição associada a efeitos deletérios". Este valor para PTWI tem sido mantido atualmente.

Na água potável, o limite para o cádmio é de 0,003 mg/L.

A FDA (ATSDR, TOXFAQs, 2007) estabeleceu o valor de 15 ppm para o cádmio em corantes de alimentos.

A dose de referência (RfD) para cádmio na água potável é de 0,0005 mg/kg/dia e a RfD para a exposição na dieta é de 0,001 mg/kg/dia; ambas se baseiam na excreção urinária de proteínas em humanos, segundo a EPA.

A legislação brasileira adota o limite máximo de tolerância (LMT) para o cádmio (peixes e produtos de pesca) de 1,0 mg/kg (BRASIL, 1998). O valor máximo permitido para cádmio na água potável é de 0,005 mg/L (BRASIL, 2004). Ademais, os materiais metálicos empregados em embalagens não devem conter mais de 1% de cádmio (BRASIL, 2007).

6. MERCÚRIO

O mercúrio existe em três formas, cada qual com diferentes características de biodisponibilidade e toxicidade: metálica (mercúrio elementar), sais inorgânicos e compostos orgânicos (metilmercúrio, etilmercúrio e fenilmercúrio).

O mercúrio é relativamente incomum na crosta terrestre e a sua liberação ocorre por processos naturais (erosão e atividade vulcânica) e por mineração. As atividades antropogênicas, intencional (produtos a base de mercúrio e distribuição) e não intencional (queima de combustível fóssil), representam as principais fontes de contaminação do ambiente.

As emissões antropogênicas que incluem, entre outras, as usinas geradoras de energia que utilizam combustíveis fósseis, a produção de cloro e soda e os incineradores de lixo, são responsáveis por aproximadamente 5.500 toneladas cúbicas de mercúrio que são liberados anualmente na atmosfera do planeta.

A progressiva utilização do mercúrio para fins industriais e o emprego de compostos mercuriais durante décadas na agricultura resultaram no aumento significativo da contaminação ambiental, especialmente da água e dos alimentos.

Uma das razões que contribuem para o agravamento desta contaminação é a característica peculiar do mercúrio no meio ambiente, conhecida como

Ciclo do Mercúrio. A biotransformação do mercúrio inorgânico a metilmercúrio, por bactérias, é processo responsável pelo elevado nível do metal no ambiente. O metilmercúrio acumula-se em cada passo da cadeia alimentar, chegando a alcançar elevados níveis nos peixes. A relação entre a concentração de metilmercúrio no tecido de peixe e a concentração na água pode alcançar valores extremamente elevados, da ordem de 10.000 a 100.000. Portanto, a mudança da forma inorgânica para metilada é uma etapa crucial do processo de bioacumulação no meio aquático. As formas inorgânicas de mercúrio não se acumulam na cadeia alimentar do homem, com exceção dos cogumelos. O processo de metilação ocorre principalmente nos sedimentos de água doce e nos oceanos. Há evidência também da ocorrência no intestino de peixes e no limo externo aderido ao peixe. A metilação do mercúrio inorgânico (Hg^{++}) envolve a presença da metilcobalamina (análogo da vitamina B_{12}), produzida por síntese bacteriana. Entretanto, outras vias enzimáticas e não enzimáticas devem estar envolvidas. O processo de oxidação do mercúrio elementar (Hg^0) ao mercúrio inorgânico (Hg^{++}), que faz parte do *Ciclo do Mercúrio*, é realizado pela enzima catalase.

As reações de oxi-redução, envolvendo metilação e demetilação, são comuns no meio ambiente e cada ecossistema tem seu estado de equilíbrio, em relação às espécies de mercúrio. Entretanto, a metilação é a mais prevalente e fundamental à bioacumulação.

O metilmercúrio liberado pelos microorganismos entra na cadeia alimentar por difusão e liga-se às proteínas na biota aquática. Os peixes localizados no topo da cadeia alimentar apresentam elevados níveis de metilmercúrio, destacando-se as espécies predatórias.

Episódios com características epidêmicas foram documentados no Japão, onde o metilmercúrio bioacumulado no ecossistema foi o agente causador de centenas de intoxicações.

Uma destas ocorrências deu-se no início da década de 50, na baía de Minamata, quando foram identificados, aproximadamente, 700 casos de intoxicação. Uma fábrica produtora de compostos orgânicos utilizava o mercúrio metálico como agente catalítico em reações químicas. Os efluentes eram liberados na baía, e o mercúrio através de processos de oxi-redução, que envolvem o seu ciclo no meio ambiente, bioacumulou-se nas espécies do ecossistema.

Uma segunda ocorrência no Japão foi em 1964, em Niigata, no rio Agano, por alquilmercúrio. Mais de 500 casos de intoxicação foram identificados até 1974, quando elevados níveis de mercúrio de até 10 mg/kg de peso fresco foram constatados.

A maior ocorrência de intoxicações com características epidêmicas deu-se no Iraque, em 1971 – 1972, onde sementes de trigo tratadas com alquilmercúrio foram distribuídas à população como parte de programa agrícola nacional, e utilizadas indevidamente como alimento. Até março de 1972 haviam sido oficializadas 6.530 admissões hospitalares, com 459 mortes (7%). Sabe-se, entretanto, que somente os casos mais graves foram admitidos nos hospitais, e inúmeras pessoas morreram antes de serem hospitalizadas. O número exato de pessoas intoxicadas e de óbitos não foi conhecido.

Além destes episódios, populações que vivem próximas às fontes de contaminação do ecossistema, e que se alimentam de produtos com elevado teor de mercúrio, são passíveis de apresentar seus efeitos adversos.

6.1. Fontes de exposição

Estimativas indicam que cerca de 10.000 toneladas de mercúrio por ano sejam extraídas por processo de mineração, e cerca de 20.000 toneladas por ano, provenientes de fontes antropogênicas sejam adicionadas ao meio ambiente.

O mercúrio presente no ar, eventualmente, passa aos rios, lagos e oceanos após percorrerem longas distâncias junto com os ventos. Os corpos de água além de receberem o mercúrio da atmosfera, recebem também o lixiviado do solo e das fontes antropogênicas.

As emissões associadas à atividade humana representam elevados riscos quando são confinadas a áreas limitadas. Sabe-se que a contribuição do hemisfério norte, mais industrializado, é maior que a do hemisfério sul.

No Brasil constatou-se uma elevada contaminação do rio Amazonas, como consequência da exploração do ouro, em que se utilizava o mercúrio no processo de amalgamação do metal.

Parte do mercúrio depositado no solo e na água é reemitida à atmosfera como Hg^0 , e esse processo de emissão e reemissão dificulta a descrição exata do movimento do mercúrio a partir de suas fontes. O sedimento de rios, lagos e oceanos representam o último depósito de mercúrio na forma de sulfeto, altamente insolúvel.

Há sugestões de que o mercúrio atmosférico possa ser captado pelas folhas dos vegetais e constituir-se numa das fontes de exposição.

A biomagnificação na cadeia alimentar vai depender da fonte de contaminação existente na área confinada e de vários fatores como nível trófico ou espécies, idade dos animais, atividade microbiana,

conteúdo de substâncias orgânicas dissolvidas (teor húmico), salinidade, pH e potencial redoxi.

A ingestão de metilmercúrio na dieta ocorre principalmente através de alimentos marinhos, representados por peixes predatórios como o lúcio e a perca, ou ainda, pelas grandes espécies do oceano como o atum e o peixe-espada.

Lee e cols. (2006) ao pesquisarem a dieta coreana quanto aos níveis de mercúrio, constataram que a ingestão média diária por pessoa era de 1,6 µg, indicando uma ingestão semanal de 11,2 µg/pessoa, ou ainda, 0,2 µg/kg de peso corpóreo.

Na Suécia, Vahter e cols. (2000) estudaram a exposição ao metilmercúrio e mercúrio elementar por mulheres grávidas e seus filhos, durante quinze meses, na cidade de Estocolmo. Aproximadamente 72% do mercúrio no sangue ($n=148$), no início da gravidez, era de metilmercúrio (mediana, 0,94 µg/L, máximo de 6,8 µg/L). Os níveis sanguíneos de metilmercúrio diminuíram durante a gravidez, particularmente em razão da diminuição do consumo de peixe, seguindo recomendações de não ingerirem determinados peixes predadores. Os níveis no sangue do cordão umbilical (mediana, 1,4 µg/L, máximo de 4,8 µg/L) foram, na maioria das vezes, o dobro dos níveis sanguíneos maternos, no final da gravidez. Possivelmente, estes níveis foram influenciados pela exposição materna ao metilmercúrio antes e no início da gravidez. Os níveis de mercúrio inorgânico no cordão umbilical correlacionaram-se aos níveis do sangue materno.

No peixe, o metilmercúrio pode sofrer o processo de biomagnificação e mais de 90% do mercúrio total estão sob a forma de metilmercúrio. As concentrações de mercúrio total foram determinadas em peixes da baía de Thruston, Golfo Napoleon, Lago Vitória (África Ocidental) entre os anos 1998 e 2000. As concentrações de mercúrio total foram de 10,6 a 77,5 ng/g (*Lates niloticus*, perca do Nilo) e de 15,0 a 44,5 ng/g de peso úmido (*Oreochromis niloticus*, tilapia do Nilo). Os autores constataram que o processo de biomagnificação do mercúrio total era semelhante ao encontrado em lagos temperados e tropicais.

A FDA (2006b) verificou no estudo - *Total Diet Study Statistic on Element Results* que os níveis médios de mercúrio encontrados em vários tipos de alimentos consumidos pela população americana eram de zero a 0,163 mg/kg (intervalo mínimo e máximo de zero a 0,322 mg/kg) e concentração mediana de zero a 0,150 mg/kg. Os valores mais elevados foram observados no atum em óleo (enlatado), entre 2.232 produtos pesquisados e 2.026 com níveis de mercúrio não detectados.

Nas Filipinas (FAO, 2002), as análises de mercúrio em várias espécies de peixes evidenciaram que as concentrações mais elevadas eram das amostras de atum, com 438,8 ng/g de mercúrio total e de 377,18 ng/g de metilmercúrio. As proporções médias de metilmercúrio para mercúrio total em todas as amostras de peixes foram no intervalo de 56,16 a 99,38%, indicando que a maior parte do mercúrio das amostras de peixes estava na forma de metilmercúrio.

6.2. Toxicocinética

As espécies químicas com importância toxicológica incluem as formas elementar ou metálica (Hg^0), mercúrio mercurioso (Hg^{+1}), mercúrio mercúrico (Hg^{+2}) e as formas orgânicas, principalmente, o metilmercúrio (MeHg).

Entre estas formas, o MeHg tem grande importância para a toxicologia de alimentos, por estar presente em vários alimentos como os peixes, mamíferos marinhos, crustáceos, animais e aves domésticas que se alimentam de peixes.

Estima-se que 95% do MeHg presente em peixes sejam completamente absorvidos pelo organismo humano.

A absorção de mercúrio inorgânico pelo trato digestivo é estimada em cerca de 7%, podendo variar de 5 a 10%. Experimentalmente, verifica-se que ratos recém-nascidos absorvem cerca de 38% do cloreto mercúrico administrado e os animais adultos cerca de 1%. A absorção é proporcional à hidrossolubilidade do sal mercúrico. Os recém-nascidos absorvem níveis mais elevados de mercúrio que os adultos.

O mercúrio mercúrico tem uma grande afinidade pelos grupos sulfidrilas dos eritrócitos e da fração plasmática. A meia-vida no sangue é de 19,7 - 65,6 dias. O mercúrio mercúrico resulta da oxidação do mercúrio elementar ou de processos de demetilação do MeHg, ou ainda, pela liberação acidental de $HgCl_2$. As exposições humanas, geralmente, ocorrem de forma intencional ou acidental, como por exemplo, na área ocupacional.

Uma vez absorvido, na corrente sanguínea, o MeHg penetra nos eritrócitos. Mais de 90% do MeHg que é encontrado no sangue estão ligados à hemoglobina nos eritrócitos.

Cerca de 15 minutos após a administração oral de nitrato de MeHg (^{203}Hg), o mercúrio é encontrado no sangue e o pico é alcançado entre 3 e 6 horas. A concentração nos eritrócitos é dez vezes maior que a concentração plasmática. O MeHg está ligado, também, parcialmente às proteínas plasmáticas.

Em humanos, expostos diariamente ao MeHg pelo trato gastrointestinal, o percentual de Hg total encontrado na forma de Hg inorgânico no sangue, plasma, leite, fígado e urina foi, respectivamente, de 7%, 22%, 39%, 16 a 40% e 73%.

Em autópsia de indivíduos japoneses, constatou-se que os rins e o fígado apresentavam concentrações de mercúrio total na ordem de centenas de nanogramas por grama de tecido; enquanto que no cérebro, cerebelo, coração e baço, as concentrações eram da ordem de dezenas de nanogramas por grama de tecido. Cerca de 80% do mercúrio encontrado nestes órgãos estavam na forma de MeHg. No fígado, na medula e no córtex renal, o mercúrio na forma de MeHg, correspondia, respectivamente, a 33%, 15% e 11%.

Com relação ao mercúrio mercúrico, os níveis mais elevados são encontrados nos rins. Devido a sua carga iônica, o mercúrio mercúrico não atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica ou a placentária.

O consumo de peixes com elevadas concentrações de MeHg resulta em somente 5% de mercúrio inorgânico no sangue e cerca de 20% de mercúrio inorgânico no cabelo. Este composto é facilmente transferido ao feto e ao cérebro do feto. Provavelmente, esta rápida transferência seja devida à lipossolubilidade do composto nos tecidos e fluidos do organismo.

A meia-vida do MeHg no organismo é de cerca de 50 dias, podendo variar de 20 a 70 dias, e no cabelo é em média de 65 dias, com um intervalo de 35 a 100 dias.

Cerca de 10% da carga corpórea de MeHg são encontrados no cérebro, onde é lentamente desmetilado a mercúrio inorgânico.

Há estudo que revela que 82 a 100% do mercúrio estavam sob a forma de mercúrio inorgânico, após anos do consumo de carne suína contaminada com metilmercúrio, sugerindo que a maior parte havia sido biotransformada.

A via primária de excreção do MeHg ocorre através de fezes, como mercúrio inorgânico. O mercúrio mercúrico é excretado, principalmente, através de urina e fezes, e ainda pela saliva, bile, suor, ar exalado e leite materno.

Estima-se que 1% da carga corpórea de MeHg, em humanos, seja excretado diariamente, e que 90% excretados pelas fezes como mercúrio mercúrico e 10% pela urina, também, como mercúrio mercúrico. Aproximadamente 16% do mercúrio presente no leite materno estão sob a forma de MeHg.

A meia-vida de eliminação (organismo total) é de 70 a 80 dias, dependendo da espécie, dose, sexo e animal.

6.3. Efeitos tóxicos

O íon mercúrico é conhecido como um forte ligante ao grupo tiol (-SH). O mercúrio intracelular liga-se aos resíduos tiólicos de proteínas, particularmente à glutatona e cisteína, resultando na inativação do enxofre e no bloqueio de enzimas, cofatores e hormônios.

Outros grupos funcionais, além do -SH que o mercúrio tem grande afinidade, incluem-se -CONH₂, -NH₂, -OOH e -PO₄.

Os fetos são vulneráveis ao MeHg desde o início dos processos de desenvolvimento cerebral, tais como a divisão celular, diferenciação e migração, que são prejudicados pela interação do mercúrio com os grupos tióis da tubulina, principal proteína da constituição dos microtúbulos neuronais.

O mercúrio mercúrico tem como órgão alvo crítico os rins, enquanto que o metilmercúrio o cérebro, tanto de indivíduos adultos como de fetos.

Sistema nervoso. A exposição de um indivíduo a neurotóxicos, especialmente ao mercúrio, pode resultar em aceleração do declínio das funções do sistema nervoso que são normalmente relacionadas à idade. O feto é mais suscetível à ação tóxica do mercúrio. No Japão e no Iraque, verificou-se que a ingestão de alimentos contaminados com metilmercúrio causava retardo psicomotor. As mulheres que consumiam alimentos contendo mercúrio transferiam o metal ao feto, ou ainda, às crianças via leite materno.

Há evidências de que o mercúrio cause diminuição do desempenho em áreas responsáveis pelas funções motoras e da memória; quando as concentrações no cabelo atingirem 10 - 20 µg/g.

No Japão e no Iraque, observações *postmortem* sugeriram que o metilmercúrio, durante o período de gestação, determina uma anormal migração de células neuronais no cérebro e córtex cerebral.

São observados efeitos neurológicos como: demência semelhante à verificada no mal de Alzheimer, deficiência de atenção, hipoestesia, ataxia, disartria, tremores subclínicos dos dedos, danos na visão e audição, distúrbios sensoriais e aumento da fadiga.

Em crianças, constata-se deficiência da linguagem (fala tardia), da memória, da atenção e autismo, na intoxicação por mercúrio.

Efeitos renais. Os rins acumulam níveis elevados de mercúrio, comparando-se ao cérebro e fígado. O íon mercúrico (Hg²⁺) é um dos agentes conhecidos por sua capacidade de se ligar fortemente ao grupo

tiol (-SH) e como resultado desta interação provoca danos no processo de ativação do fator NF- κ B (este fator é tiol dependente e responsável pela transcrição que promove a sobrevivência de células, protegendo-as de estímulos apoptóticos) e, conseqüentemente, a apoptose de células renais.

Os efeitos renais raramente ocorrem após as exposições às formas orgânicas do mercúrio. Os casos relatados referem-se a exposições por doses elevadas. Foram observadas alterações renais em indivíduos iraquianos, destacando-se ocorrência de poliúria e albuminúria; e na população de Minamata (Japão) constatou-se um aumento de mortes associados à nefrite.

Efeitos na reprodução. Se a concentração de MeHg em mulheres for muito elevada, há risco de abortamento ou de natimortos. Mesmo que as concentrações de MeHg sejam baixas durante a concepção, a criança poderá sofrer de sérios problemas neurológicos.

As formas orgânica e inorgânica de mercúrio provocam diminuição da motilidade dos espermatozoides.

Efeitos imunológicos. O sistema imunológico desempenha um importante papel nos mecanismos de defesa do organismo. Pacientes com algumas doenças autoimunes, como lupus sistêmico, esclerose múltipla, tireoidite autoimune ou eczema atópico, geralmente mostram aumento da estimulação de linfócitos, provocados por baixas doses de mercúrio metálico.

Exposições ao MeHg alteram significativamente a resposta linfocitária na maioria de grupos expostos a baixas concentrações de mercúrio (5 μ g/L), que apresentam resposta proliferativa elevada.

Exposições prolongadas por trabalhadores a baixas concentrações de mercúrio inorgânico, sugerem que o metal provoque alteração funcional no sistema monócito-macrófago.

Efeitos cardiovasculares. Recentemente foi constatado que o mercúrio presente nos peixes pode diminuir os efeitos cardioprotetores deste alimento.

A exposição pré-natal ao MeHg pode afetar o desenvolvimento cardiovascular de crianças que tenham baixo peso ao nascerem e pressão sanguínea aumentada (13,9 mmHg), quando a concentração de mercúrio no sangue do cordão umbilical eleva-se de 1 a 10 μ g/L.

Efeitos na atividade motora. Dolbec e cols. (2000) verificaram que a população ribeirinha do rio Tapajós (Brasil), exposta ao MeHg, apresentava su-

tis efeitos neurotóxicos que evidenciavam alterações das funções motoras.

Lebel e cols. (1998) haviam observado, anteriormente, um aumento de tendência da população amazônica estudada em apresentar fadiga muscular como conseqüência de exposições ao mercúrio.

A exposição ao mercúrio associada a baixos níveis de selênio pode ser um dos fatores ambientais envolvidos na produção de esclerose lateral amiotrófica.

Efeitos genotóxicos. Amorim e cols. (2000) constataram uma nítida relação entre MeHg e danos citogenéticos em linfócitos. Neste estudo, foram pesquisados os níveis do biomarcador mercúrio no cabelo de população (Amazônia, Brasil) exposta ao MeHg, por um amplo intervalo de exposições.

A genotoxicidade cromossômica do mercúrio tem sido atribuída, experimentalmente, a sua interação com os microtúbulos, a partir de concentração de mercúrio de 1 μ M até 10 μ M, quando sua inibição total foi atingida.

6.4. Relações dose-resposta

O relato de dezoito casos de intoxicações agudas na década de 50, após ingestão oral de cloreto de mercúrio, com nove mortes, mostrou que as doses letais variam de 29 mg/kg a 50 mg/kg.

O consumo de dieta contendo mercúrio pelas mães resulta na transferência do metal ao feto. Grandjean e cols. (1994) verificaram que disfunções neurocomportamentais eram relatadas mesmo que a concentração de mercúrio no cabelo materno fosse de 6 μ g/g, correspondendo a aproximadamente 24 μ g/L de mercúrio no sangue.

A ATSDR (1999c) derivou o MRL (*minimum risk level*) oral crônico de 0,0003 mg Hg/kg/dia para o MeHg, baseando-se em estudos que demonstravam a não ocorrência de efeitos adversos em crianças (Ilhas Seychelles). O NOAEL (*No-Observed-Adverse-Effect Level*) de 0,0013 mg MeHg/kg/dia foi calculado a partir do conhecimento do nível médio de mercúrio no cabelo materno (15,3 ppm) de um grupo (n=95) de mulheres expostas pelo consumo de peixes.

A EPA (IRIS, 2001) derivou a RfD (dose de referência) oral crônica de 0,0001 mg Hg/kg/dia, tendo como base o NOAEL de 1,1 μ g/kg/dia associado ao retardamento da fala e do andar e pela obtenção de baixo número de pontuações em teste neurológico, assim como, sintomas mentais ou ocorrência de doenças em crianças nascidas de mães iraquianas que haviam ingerido pão contaminado com mercúrio durante a gravidez.

Considerando aos efeitos imunossupressores provocados pelo mercúrio, foi adotado o MRL oral crônico de 0,0003 mgHg/kg/dia como a TTD_{IM/NO} (*Target-organ Toxicity Dose*) para o MeHg (ATSDR, 2004).

Com relação aos efeitos na reprodução provocados pelo MeHg, o LOAEL avaliado em estudo com macacos fêmeas foi de 0,06 mg Hg/dia/kg, foi baseado na produção de elevada taxa de insucessos na reprodução devido à diminuição da concepção e do aumento de abortos e natimortos. Neste estudo o NOAEL de 0,0004 mg Hg/kg/dia derivou a TTD_{RE-PRO} (*Target-organ Toxicity Dose*) de 0,0004 mg Hg/kg/dia, levemente superior ao MRL oral crônico de 0,0003 mg Hg/kg/dia (ATSDR, 2004).

O valor de 0,0003 mg Hg/kg/dia que corresponde, também, ao MRL oral crônico foi proposto para os efeitos no desenvolvimento induzidos pelas exposições ao MeHg.

6.5. Interações com outras substâncias químicas

Os animais de experimentação são protegidos dos efeitos tóxicos do metilmercúrio pela administração de selênio. O selênio interfere na distribuição do mercúrio nos tecidos, na sua excreção e na relação mercúrio inorgânico/metilmercúrio nos tecidos. Todavia, o selenito, produto de biotransformação do selênio, eleva a concentração de metilmercúrio no cérebro. A redução metabólica do selenito leva à formação do disselenito, com grande afinidade ao cátion metilmercúrio. A formação de (CH₃Hg)₂ ocorre tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

As interações entre o mercúrio e o selênio podem ser explicadas, ao menos teoricamente, através da formação de complexos proteína-selênio-mercúrio e, ainda, pela formação intracelular de corpos de inclusão. O selênio diminui a passagem de mercúrio através da barreira placentária, além de reduzir a concentração de mercúrio no leite.

Em estudo realizado com golfinhos, os resultados sugeriram que a inativação do metilmercúrio, provavelmente, ocorria na forma de HgSe (tiemanita).

Alterações nos teores de cobre e ferro nos rins e cérebro, de zinco nos rins, de magnésio nos rins e baço, e de manganês no fígado, são vistas experimentalmente pela administração oral de cloreto mercúrico ou cloreto de metilmercúrio.

O cádmio provoca acúmulo de metalotioneína-mercúrio no fígado e depleção de mercúrio nas proteínas renais. O cádmio protege o organismo contra as ações nefrotóxicas do mercúrio inorgânico.

Em ratos Wistar machos, que haviam recebido doses de cloreto mercúrico, houve aumento nas excreções de cobre e zinco, acompanhadas, também, pela elevação da excreção de metalotioneína na urina.

Interação metabólica parece ocorrer entre o mercúrio e o cálcio, refletida nos níveis séricos deste último elemento.

A cisteína e a coenzima A protegem o organismo da ação tóxica do metilmercúrio, enquanto a piridoxina, em excesso, aumenta a toxicidade do mercúrio. Há também indicação de que o etanol potencializa a toxicidade do metilmercúrio.

Burbure e cols. (2006) estudaram os efeitos do cádmio, chumbo, mercúrio e arsênio em dois principais alvos, rins e sistema dopaminérgico, em mais de 800 crianças (França, República Checa e Polônia) expostas por razões ambientais. Concluíram que os quatro metais influenciaram os marcadores dopaminérgicos (prolactina sérica e ácido homovanílico na urina), com evidências de complexa interação.

Os oligossacarídeos não digeríveis têm o poder de reduzir o acúmulo de contaminantes ambientais, entre eles o metilmercúrio. Entre os possíveis mecanismos incluem-se a redução da absorção, aumento da eliminação fecal e transformação do contaminante em formas que possam ser excretadas na urina.

Azevedo (2003) compilou várias informações relativas às interações do mercúrio (inorgânico e orgânico) com várias substâncias químicas como o selênio, vitamina E, glutathione peroxidase, N', N'-difetil-p-fenilenodiamina, ácido ascórbico, ácido lipóico, cistina, cisteína, coenzima A e etanol.

6.6. Prevenção

Órgãos internacionais e nacionais estabeleceram limites para várias fontes de exposição com o objetivo de proteger a população.

A JECFA (JECFA, 2003a) havia estabelecido em 1972 a PTWI (*Provisional Tolerable Weekly Intake*) de 5 µg Hg/kg peso corpóreo e, recentemente, recomendou o PTWI de 1,6 µg Hg/kg peso corpóreo.

O *International Programme on Chemical Safety* (IPCS, 2003) recomendou a TDI (*Tolerable Daily Intake*) de 2 µg Hg/kg peso corpóreo para o mercúrio inorgânico, baseando-se na NOAEL de 0,2 mg Hg/kg peso corpóreo/dia para os efeitos renais observados em ratos.

Considerando que um adulto de 60 kg consome em média dois litros de água ao dia, o valor guia para o mercúrio inorgânico proposto pela Organização Mundial da Saúde é de 6 µg Hg/L.

A WHO (2006) propôs para o padrão de qualidade da água potável o valor de 0,001 mg/L para o mercúrio total (inorgânico mais orgânico).

A JECFA (2002) reafirmou o limite para o mercúrio em 1 mg/kg, generalizando para todos os aditivos alimentares.

A EPA (EPA, 2006) adotou o MCL (*Maximum Contaminant Level*) para compostos inorgânicos de mercúrio o valor de 0,002 mg/L.

No Brasil, a Portaria Nº. 685, de 27 de agosto de 1998 estabeleceu os limites máximos para o mercúrio em peixes e produtos de pesca (exceto predadores) de 0,5 mg/kg e para os peixes predadores 1,0 mg/kg.

A Portaria Nº. 518/GM, de 25 de março de 2004 estabeleceu para o padrão de potabilidade da água com o teor máximo de 0,001 mg/L.

A identificação das fontes de contaminação sempre será prioritária, com o objetivo de se adotarem medidas que possibilitem a redução do grau de exposição ou mesmo a sua eliminação.

Quando níveis elevados forem comprovados, medidas apropriadas deverão ser adotadas. Normalmente, recomendam-se cuidados especiais com a dieta, tendo como objetivo a redução de exposições a longo prazo, especialmente durante o período de gravidez e amamentação. Qualquer tipo de medida que implique redução do consumo de alimentos deverá considerar o impacto desta medida sobre a dieta total das pessoas envolvidas.

A EPA (IRIS, 2001) classificou o MeHg no Grupo C – possível carcinogênico aos humanos.

7. OUTRAS INFORMAÇÕES

A Food Standards Agency (FSA, 2004) do Reino Unido, em maio de 2006, publicou documento relatando valores encontrados para os metais Al, As, Cd, Cr, Cu, Fe, Pb, Mn, Hg, Ni, Se, Tl, Sn e Zn, em 165 amostras de peixes e mariscos processados.

Os níveis mais elevados de arsênio (30,84 mg/kg) e de cádmio (3,7 mg/kg) foram encontrados em amostras de caranguejos, e também, em amostras de moluscos e cefalópodes. O nível mais elevado de chumbo foi encontrado em amostras de caramujos (1,2 mg/kg). Amostras de atum apresentaram níveis de mercúrio, respectivamente, de 0,44 e 0,29 mg/kg, e em amostras de peixe-espada o valor foi de 0,27 mg/kg.

Com relação ao alumínio, o nível mais elevado foi encontrado em amostras de moluscos (180 mg/kg); os níveis de cromo foram maiores em moluscos, e considerados, também, elevados em anchovas.

As concentrações de cobre variaram de 0,108 a 46,091 mg/kg, e a maior concentração foi obtida com amostras de lagostas. Os crustáceos utilizam o cobre em seu sistema circulatório.

Os níveis de níquel foram geralmente baixos e o mais elevado foi encontrado em amostras de berbigão.

Os níveis de selênio foram muito baixos, e o maior (1,7 mg/kg) foi obtido com amostras de caranguejos. Os níveis de tálio e estanho foram também baixos.

As concentrações mais elevadas de zinco foram observadas em moluscos e na carne de caranguejo, sendo que a mais elevada (190 mg/kg) em amostra de ostras.

Os níveis de ferro e manganês foram geralmente baixos, entretanto, em uma amostra de caramujo o nível de manganês foi de 15 mg/kg.

Os hábitos alimentares são regionais, portanto, a quantidade e a frequência do consumo de alimentos contaminados determinam os possíveis riscos à saúde da população.

Na Turquia, Güller (2007), constatou que entre 189 amostras de água engarrafadas as concentrações de metais foram superiores às concentrações máximas permitidas no país. Os metais e o número de amostras com valores mais elevados foram: Al (2), Fe (3), Cd (2), Ni (1) e Mn (1). Entretanto, os valores encontrados em 23% das amostras (44) estavam acima dos limites estabelecidos por entidades internacionais como: EEC, WHO, EPA e FDA.

8. BIBLIOGRAFIA

- ALFVÉN, T. *et al.* Low level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Min Res*, v.15, p.1579-1586, 2000.
- AMORIM, M.I. *et al.* Cytogenetic damage related to low levels of methylmercury contamination in the Brazilian Amazon. *An Acad Bras Cienc*, v.72, p.497-507, 2000.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. *Toxicological profile for aluminum*. Atlanta: ATSDR, 1999a. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.htm>. Acesso em: 7 março 2005.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. *Toxicological profile for lead*. Atlanta: ATSDR, 1999b. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.htm>. Acesso em: 7 março 2005.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. *Toxicological profile for mercury*. Atlanta: ATSDR, 1999c. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.htm>. Acesso em: 17 maio 2005.

- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. *Toxicological profile cadmium*. Atlanta: ATSDR, 1999d. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.htm>. Acesso em: 13 outubro 2006.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. *Toxicological profile for arsenic*. Atlanta: ATSDR, 2000. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.htm>. Acesso em: 7 março 2005.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Interaction profile for: persistent chemicals found in breast milk. Atlanta: ATSDR, 2004. Disponível em: www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip03.htm. Acesso em: 14 junho 2007.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. *CERCLA Priority List of Hazardous Substances*. Atlanta: ATSDR, 2005. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/cercla/05list.html>. Acesso em: 20 junho 2007.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. TOXFAQ™. Chemical Agent Briefing Sheets (CABS). *Arsenic*. Atlanta: ATSDR, 2006a. Disponível em: http://www.atsdr.cdc.gov/cabs/arsenic/arsenicals_level.html. Acesso em: 19 junho 2007.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. TOXFAQ™. Chemical Agent Briefing Sheets (CABS). *Arsenic Interaction*. Atlanta: ATSDR, 2006b. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/cabs/arsenic/index.html#risk1>. Acesso em: 19 junho 2007.
- [ATSDR] AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. *TOXFAQs for Cadmium*. Atlanta: ATSDR. Updated 2007. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts5.html>. Acesso em: 29 maio 2007.
- AZEVEDO, F.A. *Toxicologia do mercúrio*. São Carlos: RiMa e InterTox, 2003.
- BERNARD, A. Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *BioMetals*, v.17, p.519-523, 2004.
- BRASIL [ANVISA]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Princípios gerais para o estabelecimento de níveis máximos de contaminantes químicos em alimentos. Portaria n. 685, de 27 de agosto de 1998. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT_VERSION&id. Acesso em: 15 junho 2007.
- BRASIL [ANVISA]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico que Constitui as Boas Práticas de Fabricação do Concentrado Polieletrólitos para Hemodiálise. Resolução - RDCn. 8, DE 2 de janeiro de 2001. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/08_01rde.htm. Acesso em: 27 abril 2007.
- BRASIL [MINISTÉRIO DA SAÚDE]. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativas ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Portaria n. 518/GM, de 25 de março de 2004. Disponível em: <http://www.sespa.pa.gov.br/Sus/Portarias/PT2004/portaria0518.htm>. Acesso em: 23 maio 2007.
- BRASIL [ANVISA]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico sobre Disposições para Embalagens, Revestimentos, Utensílios, Tampas e Equipamentos em Contato com Alimentos. Resolução - RDCn. 20, DE 22 de março de 2007. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=26268&word=>. Acesso em: 8 maio 2007.
- BURBURE, C. et al. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Env Health Perspect*, v.114, p.584-590, 2006.
- CALDAS, E.D.; MACHADO, L.L. Cadmium and lead in medicinal herbs in Brazil. *Food Chem Toxicol*, v.42, p.599-603, 2004.
- ÇELİK, U.; OEHLenschläger, J. High contents of cadmium, lead, zinc and copper in popular fishery products sold in Turkish supermarkets. *Food Control*, v.18, p.258-261, 2007.
- CHAKRABORTI, D. et al. Arsenic toxicity from homeopathic treatment. *J Toxicol Clin Toxicol*, v.41, p.963-967, 2003.
- CHENG, Y. et al. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension. *Am J Epidemiol*, v.153, p.164-171, 2001.
- CHIEN L.C. et al. Analysis of the health risk of exposure to breast milk mercury in infants in Taiwan. *Chemosphere*, v.64, p.79-85, 2006.
- DIETRICH, K.N. et al. Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicol Teratol*, v.23, p.511-518, 2001.
- DOLBEC, J. et al. Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajós River, Brazilian Amazon. *Int Arch Occup Environ Health*, v.73, p.195-203, 2000.
- [EPA] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. National primary drinking water regulations. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. EPA816F02013. 2002. Disponível em: <http://www.epa.gov/safewater/mcl.html>. Acesso em: 23 junho 2007.
- [EPA] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Drinking water standards and health advisories*. Washington, DC: Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency. 2004. EPA822R04005. Disponível em: <http://www.epa.gov/waterscience/drinking/standards/dwstandards.pdf>. Acesso em: 12 junho 2007.
- [EPA] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Tolerances and exemptions from tolerances for pesticide chemicals in food*. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. Code of Federal Regulations, 40 CFR 180.311. 2005. Disponível em: <http://www.epa.gov/epa-cfr40/chapt-1.info/chi-toc.htm>. Acesso em: 10 maio 2007.
- [EPA] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *National Primary Drinking-Water Standards*. Washington, DC: Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency. 2006. Disponível em: <http://www.epa.gov/safewater/contaminants/index.html#inorganic>. Acesso em: 14 junho 2007.

- [FAO] FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. *Human exposure to mercury in fish in mining areas in the Philippines*. Marrakech (Marrocos): FAO/WHO GLOBAL FORUM OF FOOD SAFETY REGULATORS. 2002. Disponível em: <http://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/004/ab417e.pdf>. Acesso em: 22 maio 2007.
- [FDA]. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Beverages. Bottled water*. Washington, DC: Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. 21 CFR 165.110. 2004. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>. Acesso em: 23 junho 2007.
- [FDA] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Beverages. Bottled Water*. U.S. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. 21 CFR 165.110. 2005. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>. Acesso em: 4 maio 2007.
- [FDA] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Supporting document for recommended maximum level for lead in candy likely to be consumed frequently by small children*. 2006a. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/pbpcandy2.html>. Acesso em: 17 maio 2007.
- [FDA] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Total Diet Study Statistics on element Results*. College Park: Center of food Safety and applied Nutrition. 2006b. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/~cmm/tds-res.html>. Acesso em: 17 maio 2007.
- [FSA]. FOOD STANDARDS AGENCY. 2000 UK Total Diet Study of 12 elements. UK: Food Standards Agency, 2004. Disponível em: <http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/fsismetals.pdf>. Acesso em: 19 maio 2007.
- [FSA]. FOOD STANDARDS AGENCY. *Survey of metals and other elements in processed fish and shellfish*. UK. 2006. Disponível em: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/fsis0806.pdf>. Acesso em: 20 abril 2007.
- GRANDJEAN, P. *et al.* Significance of intrauterine and post-natal exposures. *Clin Chem*, v.40, p.1935-2000, 1994.
- GÜLER, C. Evaluation of maximum contaminant levels in Turkish bottled drinking waters utilizing parameters reported on manufacture is labeling and government – issued production licenses. *Journal of Food Composition and Analysis*, v.20, p.262-272, 2007.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs Aluminium production (Group I)*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, v.89, n.7, 1987.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity to humans: As evaluated in IARC Monographs volumes 1-82 (at total of 900 agents, mixtures and exposures)*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2004. Disponível em: <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>. Acesso em: 8 maio 2007.
- [INVS] INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Afssa, Afsaps. *Évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium*. 2003, 191p. Disponível em: <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/basedoc/RapportAlunov2003.pdf>. Acesso em: 20 junho 2007.
- [IPCS] (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY). *Methylmercury: Environmental Health Criteria 101*. Geneva: WHO, 1990. Disponível em: <http://nhqlibdoc.who.int/publications/2003/9241530502.pdf>. Acesso em: 15 junho 2007.
- [IPCS] (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY). *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*. Geneva: WHO. 2003. Disponível em: <http://nhqlibdoc.who.int/publications/2003/9241530502.pdf>. Acesso em: 15 junho 2007.
- [IRIS]. INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM. *Methylmercury (MeHg)*. Integrated Risk Information System (IRIS). 2001. Disponível em: <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>. Acesso em: 13 junho 2007.
- [IRIS]. INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM. *Arsenic. Integrated Risk Information System*. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. 2005. Disponível em: <http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>. Acesso em: 13 junho 2007.
- [JECFA] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Limit test for heavy metals in food additive specifications*. Explanatory note. Geneva. 2002. Disponível em: [ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/2002-09-10/Explanatory_note_Heavy_Metals.pdf](http://ftp.fao.org/esn/jecfa/2002-09-10/Explanatory_note_Heavy_Metals.pdf). Acesso em: 15 junho 2007.
- [JECFA]. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Safety evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO food Additives Series, Geneva, Summary. 2003a. Disponível em: <http://www.who.int/pcs/jecfa/Summary61.pdf>. Acesso em: 30 maio 2007.
- [JECFA] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Summary and conclusions of the sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Committee on Food Additives (JECFA)*. Geneva. 2003b. Disponível em: [ftp://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf](http://ftp.fao.org/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf). Acesso em: 22 maio de 2007.
- [JECFA]. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Summary of evaluations performed by the JECFA*. Cadmium. 2005. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec-297.htm>. Acesso em: 25 maio 2007.
- JIN, T. *et al.* Environmental epidemiological study and estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium - polluted area in china. *Bio Metals*, v.17, p.525-530, 2004.
- KAZANTZIS, G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *BioMetals*, v.17, p.493-498, 2004.
- LARINI, L.; SALGADO, P.E.T.; LEPERA, J.S. Metais. In: LARINI, L. *Toxicologia*. 3.ed. São Paulo: Manole, 1997. cap. 5, p.121-143.
- LEBEL, J. *et al.* Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin. *Environ Res*, v.79, p.20-32, 1998.
- LEE, H-S. *et al.* Dietary exposure of the Korean population to arsenic, cadmium, lead and mercury. *J Food Comp Anal*, v.19, p.531-537, 2006.
- LUCKEY, T.D.; VENUGOPAL, B. *Metals toxicity in mammals. I. Physiologic and chemical basis for metal toxicity*. New York: Plenum Press, 1977, 231 p.
- LUK, E.; JENSEN, L.T.; CULOTTA, V.C. The many highways for intracellular trafficking of metals. *J Biol Inorg Chem*, v.8, p.803-809, 2003.
- MACHADO, I.C. *et al.* Estudo das ocorrências de metais pesados Pb, Cd, Hg, Cu e Zn na ostra de mangue *Crassostrea brasiliana* do estuário de Cananóia – SP, Brasil. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v.61, p.13-18, 2002.

- MATSUDA, R. *et al.* Estimation of daily dietary intake of aluminum. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, v.42, p.18-23, 2001.
- NASH, D. *et al.* Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA*, v.289, p.1523-1532, 2003.
- NORDBERG, G.F. *et al.* Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v.206, p.191-197, 2005.
- QUINTAES, K.D. A influência da composição do esteatito (pedra-sabão) na migração de minerais para os alimentos - Minerais de esteatito. *Cerâmica*, v.52, p.298-306, 2006.
- ROTHENBERG, *et al.* Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J Epidemiol*, v.156, p.1079-1087, 2002.
- SALGADO, P.E.T. Avaliação da exposição ocupacional ao chumbo, cobre e zinco, e das possíveis interações ao nível da biossíntese do heme. São Paulo, 1987. [Tese de Livre-docência, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista].
- TSENG, W.P. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect*, v.19, p.109-119, 1977.
- TSENG, W.P. *et al.* Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*, v.40, p.453-463, 1968.
- TSENG, C.H. *et al.* Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Lett*, v.137, n.1-2, p.15-21, 2003.
- VAHTER, M. *et al.* Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res Section*, v.A84, p.186-194, 2000.
- VAHTER, M. *et al.* Metals and women's health. *Env Res*, v.A88, p.145-155, 2002.
- WANG, S.L. *et al.* Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related vascular diseases in southwestern arseniasis-endemic and nonendemic areas in Taiwan. *Environ Health Perspect*, v.111, p.155-59, 2003.
- WASSERMAN, G.A. *et al.* Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*, v.112, p.1329-1333, 2004.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Lead: environmental aspects. *Environmental Health Criteria*, 85. Geneva: WHO, 1989.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Inorganic Mercury. *Environmental Health Criteria*, 118. Geneva: WHO, 1991.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mercury. *Environmental Health Criteria*, 1 Geneva: WHO, 1992a.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cadmium: Environmental aspects. *Environmental Health Criteria*, 135. Geneva: WHO, 1992b.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Arsenic. Chapter 6.1 Air Quality Guidelines Second Edition Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2000. Disponível em: http://www.euro.who.int/document/aicq/6_1_arsenic.pdf. Acesso em: 19 junho 2007.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Arsenic and arsenic compounds. *Environmental Health Criteria* 224. 2.ed. Geneva, 2001.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Lead. Chapter 6.7. Air Quality Guidelines Second Edition Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2001. Disponível em: http://www.euro.who.int/document/aicq/6_7lead.pdf. Acesso em: 20 junho 2007.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cadmium review Nordic Council of Ministers. Copenhagen: World Health Organization, 2003. Disponível em: <http://www.who.int/wentify/ifes/documents/forum5/nmr-cadmium.pdf>. Acesso em: 23 maio 2007.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cadmium in drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/80. 2004a. Disponível em: http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/chemicals/cadmium.pdf. Acesso em: 15 maio 2007.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for drinking water quality. Copenhagen: World Health Organization, 2004b. Disponível em: <http://www.who.int/water-sanitation-health/dwq/chemicals/mercury/en/>. Acesso em: 18 maio 2007.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mercury in drinking-water. Copenhagen: World Health Organization, 2005. Disponível em: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/mercuryfinal.pdf. Acesso em: 15 junho 2007.
- [WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for drinking water quality. First Addendum to Third Edition. V. 1 Recommendations. Copenhagen: World Health Organization, 2006. Disponível em: http://www.who.int/water-sanitation-health/dwq/en/gdwq3_ann4tab.pdf. Acesso em: 14 junho 2007.
- WRIGHT, R.O. *et al.* Lead exposure biomarkers and minimal status exam scores in older men. *Epidemiology*, v.14, p.713-718, 2003.
- WU, T.; BUCK, G.M.; MENDOLA, P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect*, v.111, p.737-741, 2003.
- YSART, G. *et al.* 1997 UK Total Diet Study - Dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. *Food Addit Contam*, v.17, p.775-786, 2000.

Micotoxinas em Alimentos

Myrna Sabino

SUMÁRIO

1. Introdução
 2. Condições favoráveis à contaminação por aflatoxinas
 - 2.1. Toxigenicidade dos fungos
 - 2.2. Umidade
 - 2.3. Temperatura
 3. Ocorrência de micotoxinas em alimentos
 4. Aflatoxinas
 - 4.1. Mecanismo da atividade bioquímica
 - 4.2. Efeitos no DNA
 - 4.3. Biotransformação da aflatoxina B1
 - 4.4. Importância da biotransformação e transmissão
 - 4.5. Vias de transmissão
 5. Aflatoxina M1
 6. Zearalenona
 - 6.1. Ocorrência
 - 6.2. Ação biológica
 - 6.3. Manifestações clínicas
 7. Ocratoxinas
 8. Tricotecenos
 - 8.1. Ocorrência
 - 8.2. Ação biológica
 - 8.3. Manifestações clínicas
 - 8.4. Epidemiologia
 9. Patulina
 - 9.1. Propriedades físico-químicas e características gerais da patulina
 - 9.2. Efeitos tóxicos da patulina
 10. Outras micotoxinas
 11. Legislação
 12. Bibliografia
-

1. INTRODUÇÃO

Os alimentos e os produtos, na sua elaboração, estão sujeitos à contaminação por substâncias altamente tóxicas, cuja ingestão é capaz de causar sérios transtornos ao organismo do homem e dos animais. Entre as diversas substâncias capazes de provocar problemas pela ingestão de alimentos contaminados estão os fungos, que se desenvolvem em condições favoráveis e são capazes de produzir substâncias tóxicas. Essas substâncias podem provocar desde uma simples náusea, alucinações, dermatites, carcinomas até a morte.

Muitos dos fungos que se desenvolvem nos alimentos produzem metabólitos tóxicos, chamados micotoxinas, quando existem fatores biológicos e ambientais favoráveis.

Apesar de que já são conhecidas centenas de micotoxinas, somente algumas delas têm sido estudadas visando a saúde da população humana e animal, porém, não se exclui a possibilidade de outras micotoxinas presentes no ambiente apresentarem riscos para a saúde humana.

As micotoxinas são capazes de induzir micotoxicoses que afetam os animais e o homem; os principais fungos implicados em casos de micotoxicoses pertencem aos gêneros *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, mas existem também espécies de toxinas em outros gêneros.

Um mesmo fungo pode produzir simultaneamente diferentes tipos de micotoxinas; portanto, a dieta diária pode estar contaminada com várias micotoxinas.

As micotoxinas, presentes entre os homens desde a idade mais remota, tornaram-se mais conhecidas após o acidente econômico ocorrido na Inglaterra entre maio e agosto de 1960, quando se perderam 100.000 peruzinhos. As aves afetadas morriam no espaço de uma semana, durante a qual perdiam o apetite, tornavam-se apáticas e perdiam a força das asas.

Em estudo retrospectivo, verificou-se que as dez pragas do Egito relatadas nos livros do Êxodo, de Jô, na passagem em que Moisés tentava libertar os hebreus do domínio faraônico, evidenciam a presença de micotoxinas nas pestes que dizimaram rebanhos e induziram tumores e úlceras em animais e povo egípcio. Na evolução histórica da micotoxicologia, chama a atenção do episódio chamado Fogo de Santo Antonio, ocorrido na Idade Média, que hoje é conhecido o envolvimento de cereais contaminados com o fungo *Claviceps purpurea*.

Este episódio ocorreu entre os séculos XI e XII, atingido a população de países da Europa, especialmente os franceses. As vítimas procuravam o Santuário de

Santo Antonio, na França para se curarem. A enfermidade caracterizava-se por surtos de gangrena na população que consumia cereais contaminados por esclerotos do fungo *Claviceps purpurea*. A doença era decorrente das propriedades vasoconstritoras da ergotamina.

Nos séculos XIX e XX, no Japão, aconteceu uma epidemia que foi denominada doença do arroz amarelo que causou grande número de mortes por consumo de arroz mofado. A doença foi atribuída a citreoviridina, toxina cardiotoxica, produzida por fungos do gênero *Penicillium*.

Em 1900, na Rússia (Sibéria), verificaram-se problemas em humanos que consumiram pão contaminado com *Fusarium graminearum*. Fato similar aconteceu na China.

Em 1910, Kuhl observou que as castanhas do Brasil freqüentemente estavam contaminadas com *Aspergillus flavus*; a identidade da toxina envolvida (aflatoxina) só foi determinada em 1963 por Asao *et al.*

Em 1927, fazendeiros, nos Estados Unidos, notaram hiperestrogenismo em suínos, que foi associado ao milho contaminado por *Fusarium*. Em 1966, a estrutura do composto natural causador foi elucidada: a zearalenona.

Nos Estados Unidos, em 1928, ocorreu uma epidemia de *Fusarium* em trigo, quando a ração para porcos estava contaminada, causando vômito e recusa de alimentos pelos animais.

No século XX, nos anos 1941-1945, uma epidemia denominada Aleucia Tóxica Alimentar (ATA) apresentou um grande número de enfermos na Europa. Os responsáveis foram os tricotecenos, micotoxinas produzidas por espécies de *Fusarium*.

Em 1972, no Japão, aconteceu um fato semelhante. Morooko *et al.* isolaram e caracterizaram a molécula denominada de desoxinivalenol ou vomitoxina (tricotecenos).

As fumonisinas produzidas por *Fusarium verticillioides*, que constituem um grupo de compostos isolados e identificados, foram responsáveis por diversas enfermidades em animais domésticos e relacionados a diversos surtos de câncer esofágico em humanos na África do Sul, em 1988.

Os diferentes fungos produtores de micotoxinas são encontrados em todas as regiões do mundo e podem crescer em uma grande variedade de substratos e sob várias condições de umidade, pH e temperatura. Assim, os alimentos estão sujeitos à invasão por fungos e contaminação com micotoxinas no campo durante e após a colheita, no processamento, no transporte e na estocagem, em condições deficientes de manuseio.

2. CONDIÇÕES FAVORÁVEIS À CONTAMINAÇÃO POR AFLATOXINAS

Para se tomarem medidas efetivas que reduzam a contaminação dos alimentos por fungos e micotoxinas, é importante conhecer as condições que afetam o crescimento dos fungos e sua capacidade de produzir toxinas.

O crescimento e multiplicação dos diferentes grupos dependem de condições externas favoráveis e nutrientes adequados.

A fonte de carbono (tipo de açúcar, ácido graxo etc.) é importante, assim como a fonte de nitrogênio, o pH e a presença de íons metálicos. Isso explica porque determinado tipo de fungo cresce melhor em um alimento do que em outro, ainda que as condições externas como luz, temperatura e umidade sejam semelhantes.

O milho e o amendoim são especialmente susceptíveis à contaminação por fungos produtores de aflatoxinas por possuírem uma composição ideal de nutrientes. Nem todas as cepas das espécies de fungos reconhecidamente produtoras de micotoxinas são capazes de produzi-las. Apenas uma fração das cepas que se encontram na natureza são produtoras de micotoxinas, fenômeno que se deve às diferenças genéticas entre elas. Portanto, a presença de fungos em um alimento não implica, necessariamente, na presença de micotoxinas.

A proporção de cepas produtoras em relação às não produtoras apresenta variações geográficas. Um estudo relacionado a este fenômeno relata que na Índia apenas 6% das cepas de *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus* estudadas produzem aflatoxinas, enquanto que em Israel essa parcela chegava a 70%. Aparentemente, condições específicas de uma região determinam, em grande parte, a capacidade das cepas.

É importante reconhecer que as condições ótimas para a produção de micotoxinas não são necessariamente idênticas às condições ótimas para o crescimento dos fungos. Entretanto, se for controlado o crescimento de fungos, pode-se controlar, indiretamente, a produção de micotoxinas.

Além da presença de nutrientes, outros fatores como luz, oxigênio, temperatura, pH, umidade relativa do ar, e umidade do substrato determinam o tipo de fungo que irá se desenvolver e a classe de micotoxinas que será produzida.

2.1. Toxigenicidade dos fungos

Existem diferenças entre as espécies de fungos produtores de micotoxinas e também entre as cepas da mesma espécie, quanto à toxigenicidade. Assim,

os fungos produtores de aflatoxinas mais conhecidos são *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*.

Alguns produtos são mais susceptíveis à contaminação por certos tipos de micotoxinas do que outros.

Tabela 1. Produtos contaminados por micotoxinas.

Micotoxinas	Produtos
Aflatoxinas	amendoim, castanha do Pará, nozes, algodão.
Esterigmatocistina	trigo, arroz, milho.
Ocratoxina	milho, trigo, centeio, aveia, cevada.
Patulina	maçã, trigo, cevada germinada.
Zearalenona	milho.
Fumonisina	milho.

2.2. Umidade

O conteúdo mínimo de umidade dos alimentos necessários para o crescimento de *Aspergillus flavus* é o que fica em equilíbrio com 85% de umidade relativa do ar. Em cereais com teores mais elevados de amido como arroz, milho, sorgo, trigo, cevada, esse valor é de 18-18,5%. Os fungos do grupo *Aspergillus alutaceus* requerem menor teor de umidade (em equilíbrio com 70-80% de umidade relativa do ar).

A secagem posterior não afeta o teor de aflatoxina já existente, pois ela resiste ao processo de secagem e até de torrefação.

2.3. Temperatura

É um dos fatores ambientais mais importantes para o crescimento de fungos, produção de toxinas e, conseqüentemente, contaminação de produtos por estas toxinas.

Tabela 2 Temperaturas ótimas para a produção de micotoxinas.

Micotoxinas	Temperatura
Aflatoxinas	27 °C
Ocratoxina	28 °C
Zearalenona	12-14 °C
Patulina	20-25 °C

3. OCORRÊNCIA DE MICOTOXINAS EM ALIMENTOS

Em quase todos os tipos de produtos alimentícios já foram encontrados um ou mais tipos de micotoxinas:

arroz, milho, feijão, trigo, cevada, soja, castanha do Pará, amendoim, mandioca, café, sorgo, semente de algodão, maçã, suco de maçã, presunto, queijos, leite, vinho, páprica.

Apesar de serem conhecidas centenas de micotoxinas (mais de 300) as mais frequentes nos alimentos e rações são: aflatoxinas, zearalenona, ocratoxina A, citrinina, tricotecenos, patulina, ácido penicílico e alcalóides do ergot. Mais recentemente, são citadas as fumonisinas, particularmente a fumonisina B1.

4. AFLATOXINAS

Aflatoxina é um metabólito tóxico derivado da difurano cumarina e considerada como responsável por lesões hepáticas de natureza cancerígena que se manifestam em animais alimentados com rações contaminadas.

Entre maio e agosto de 1960, ocorreram vários surtos de intoxicações em aves; na Inglaterra morreram mais de 100.000 peruzinhos de causa desconhecida. No ano seguinte descobriu-se que o agente responsável pelas intoxicações era um metabólito tóxico produzido por *Aspergillus flavus*, fungo contaminante das tortas de amendoim utilizadas na alimentação das referidas aves.

Confirmado pelos indícios epidemiológicos e resultados experimentais que os responsáveis pela intoxicação em várias espécies animais eram os alimentos e, em particular, a farinha de amendoim, restava agora isolar e identificar o agente ou agentes tóxicos.

Allcroft *et al.* e Sargeant *et al.* mostraram que das tortas podia-se extrair um princípio ativo que causava a morte, com os mesmos sintomas verificados na Inglaterra.

Sargeant *et al.* isolaram de uma torta de amendoim de Uganda, especialmente tóxica, uma substância produzida por um fungo que foi identificado como sendo *Aspergillus flavus*, tendo as mesmas propriedades tóxicas das tortas estudadas. Daí, naturalmente, o nome de aflatoxina dada a esse princípio tóxico.

Em 1963, Coomes e Sanders separaram por cromatografia em papel as aflatoxinas B e G; a seguir um grupo de pesquisadores ingleses, Broadbent, Cornelius, Shone, Nesbitt *et al.*, Van der Zidgen *et al.* isolaram finalmente 4 toxinas, respectivamente aflatoxina B1 (AFB1) e aflatoxina B2 (AFB2), aflatoxina G1 (AFG1) e aflatoxina G2.

As aflatoxinas B e G foram assim classificadas por apresentarem fluorescência azul e verde quando observadas à luz ultravioleta.

De long *et al.*, em 1964, descobriram que diversos animais alimentados com rações contendo AFB1, excretavam em seu leite compostos estruturalmente relacionados à AFB1 que causaram lesões no fígado de peruzinhos, idênticas às causadas pelas aflatoxinas cancerígenas, e eles as identificaram como toxinas do leite.

A separação das aflatoxinas do leite se deve a Holzapfel *et al.* que isolaram a aflatoxina M1.

A partir de dados obtidos por espectroscopia de massa, UV, infravermelho e ressonância magnética, verificou-se que a massa consistia de 2 substâncias designadas como M1, com fluorescência azul e M2, com fluorescência violeta.

A eliminação destes metabólitos, por exemplo a aflatoxina M1 é da ordem de 1-5% e é recomendável que a ração não contenha mais que 0,005 ppm.

Dutton & Heathcote isolaram de tortas de amendoim duas outras aflatoxinas: B2a e G2a, visto terem estruturas semelhantes às das B2 e G2.

Além dessas aflatoxinas (B2a e G2a) posteriormente outras também foram identificadas: aflatoxina GM1, H1, P1, Q1, aflatoxicol.

Entre os compostos chamados aflatoxinas está ainda a aflatoxina 3B (ou toxina B3) com toxicidade 40-50 vezes menor do que a de B1.

Aflatoxicol (AFL) é um importante metabólito porque espécies animais, incluindo o homem, sintetizam-no pela redução de AFB1 sob ação de enzima citoplasmática NADPH-dependente, localizada na fração solúvel de preparações hepáticas.

O derivado aflatoxina P1 é o principal metabólito urinário de AFB1 em macacos e aproximadamente 20% da dose injetada de B1 são convertidas para P1. Este derivado é o produto fenólico de O-desmetilação de B1.

Embora 17 compostos, todos designados aflatoxinas, tenham sido isolados, o termo aflatoxinas normalmente se refere aos 4 compostos do grupo bifuranocumarina, metabólitos produzidos por *Aspergillus flavus* e *parasiticus*: B1, B2, G1 e G2.

4.1. Mecanismo da atividade bioquímica

A diversidade de doenças animais e humanas atribuíveis às micotoxinas é devida à grande variedade de suas estruturas químicas (Fig. 1).

Os sintomas das micotoxicoses são resultados de interações das micotoxinas com moléculas funcionais e organelas subcelulares da célula animal.

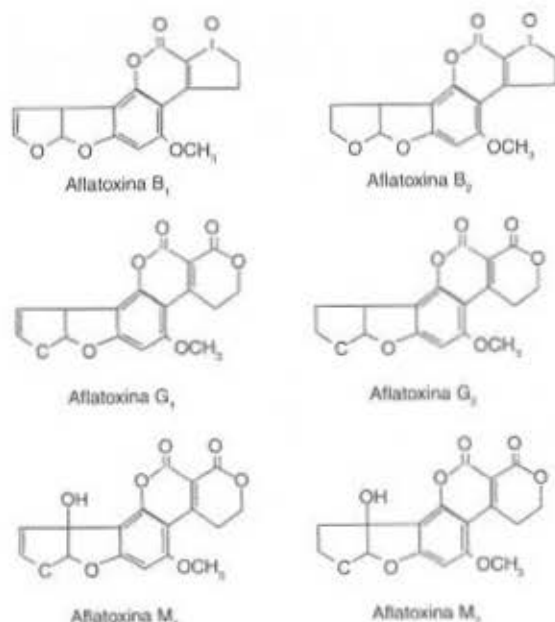


Figura 1. Estrutura química das aflatoxinas.

Os vários efeitos biológicos atribuídos às micotoxinas são direcionados principalmente na alteração dos processos básicos vitais auxiliados por outros biológicos, nutricionais e ambientais.

Constituem-se exemplos as alterações no metabolismo de carboidratos, no metabolismo lipídico, nas funções mitocondriais, na síntese de esteróides, na biossíntese de proteínas e de ácidos nucleicos.

Para algumas micotoxinas, especialmente AFB₁, muitos efeitos nos sistemas bioquímicos foram descritos.

Às vezes, os mecanismos de ação secundários para uma micotoxina são primários para outras.

Fato surpreendente é que muitas micotoxinas atuam igualmente sobre o DNA e o RNA. Nenhum mecanismo de ação é genérico para todas elas nem sequer para uma mesma micotoxina, em circunstâncias diferentes. O mecanismo de ação de uma micotoxina em células de mamíferos pode não ser aplicável para plantas e microorganismos, se a atividade metabólica estiver envolvida.

Apesar da existência de muitas informações acumuladas até agora, as lesões específicas responsáveis pela toxicidade aguda de muitas micotoxinas ainda não foram identificadas.

Compreendendo o mecanismo de ação das micotoxinas sobre estes processos, é possível desenvolver métodos para o seu controle e prevenção das micotoxicoses.

4.2. Efeitos no DNA

Com as pesquisas desenvolvidas em vários sistemas experimentais, foram reconhecidas 14 micotoxinas com propriedades carcinogênicas, incluindo várias aflatoxinas, esterigmatocistina, ciclocolorina, griseofulvina e patulina. Com exceção da ciclocolorina, todas são ativas sobre o DNA.

Dois tipos de interações entre aflatoxinas e ácidos nucleicos podem ocorrer. Uma, através de ligação não covalente branda e reversível, e outra, através de uma ligação covalente irreversível, necessitando de ativação metabólica. A maioria das atividades carcinogênicas e genéticas das aflatoxinas e compostos relacionados, tal como esterigmatocistina, foi observada por meio de micotoxinas metabolicamente ativas. O crucial para a ligação covalente é a ligação dos C2-C3 insaturados, significando que as aflatoxinas B₁ e G₁ são mais ativas do que a B₂ e a G₂.

4.3. Biotransformação da aflatoxina B₁

As aflatoxinas são primariamente biotransformadas por sistema oxidase de função mista (CYP) no fígado. Essas enzimas são responsáveis pelo metabolismo oxidativo de uma variedade de xenobióticos no organismo. A biotransformação do composto "origem" (AFB₁) ocorre por hidroxilação, permitindo ser conjugado pelo ácido glicurônico ou sulfato. Estes conjugados derivados são excretados pela urina ou bile.

Os metabólitos principais da primeira fase são a forma ativa AFB₁-8,9-epóxido, os metabólitos hidróxi AFM₁ e AFQ₁ o produto de demetilação AFP₁ e o produto de redução aflatoxicol. Os metabólitos principais da segunda fase são a glutatona, glicuronídeo e sulfato conjugados de AFB₁. Interações deste tipo são, sem dúvida, as responsáveis pela carcinogênese e mutagênese induzidas pelas aflatoxinas.

A AFM₁ é uma preocupação de saúde pública devido à sua presença no leite de vaca após a ingestão de alimentos contaminados e também no leite materno se a dieta da mãe estiver contaminada com AFB₁.

AFB₁ sofre também hidroxilação para formar aflatoxina Q₁ (AFQ₁) e AFB₂ O-desmetilação para produzir AFP₁. Todos esses produtos são facilmente conjugados e excretados, indicando que sua formação faz parte do processo de detoxificação. São compostos essencialmente não tóxicos.

A diferença de susceptibilidade entre raças e espécies animais e de diferentes tecidos refletem, entre outros fatores, o tipo de enzimas que catalisam a ati-

vação e a detoxificação com eliminação de metabólitos inativos.

A toxicidade de aflatoxolol é aparentemente muito menor do que AFB₁, mas a conversão é reversível (AFB₁).

AFL pode servir como reservatório de AFB₁. Alguns autores relatam que AFL pode também ser biotransformada para AFM₁ e AFLM₁.

4.4. Importância da biotransformação e transmissão

O estudo da biotransformação das aflatoxinas em animais de laboratório é importante para a compreensão de seu mecanismo de toxicidade e, também, porque permite extrapolar para o homem alguns desses achados:

- ataque redutivo ou hidratação da dupla ligação do éter vinílico;
- abertura da estrutura bi-furanóide;
- O-desmetilação;
- fissão hidrolítica da lactona cumarínica;
- redução da ciclopentanona;
- hidroxilação.

A fonte principal de exposição humana às aflatoxinas são os alimentos contaminados, que podem ser:

- alimentos contaminados principalmente por AFB₁;
- produtos provenientes de animais que consumiram rações contaminadas.

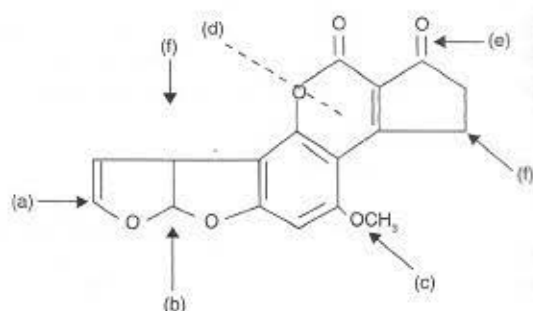


Figura 2. Biotransformação da aflatoxina B₁ por enzimas hepáticas.

Entre os produtos de origem animal destacam-se o leite, ovos e carnes comestíveis.

Considerando que o animal adulto é um eficiente modificador e eliminador de toxina, o processo de biotransformação e transmissão atua como um filtro,

permitindo que somente uma pequena parcela das toxinas passem diretamente sob a forma de metabólitos menos tóxicos. Portanto, as toxinas presentes nos produtos de origem animal são normalmente metabólitos detoxificados da micotoxina original presente na ração e a concentração desses metabólitos corresponde geralmente a uma fração da toxina original. Por essa razão, a principal preocupação com micotoxinas e seus metabólitos nos produtos de origem animal refere-se à toxicidade crônica induzida por estes compostos. A carcinogenicidade, especialmente, é um problema resultante da exposição a níveis baixos por um período longo.

A AFB₁ é a principal micotoxina carcinogênica encontrada amplamente em concentrações significativas nos ingredientes de rações animais tais como farelo de amendoim, algodão e milho.

A importância do metabólito B₁ nos produtos de origem animal pode ser avaliada de acordo com os três critérios de significativa segurança para os alimentos:

- presença nos alimentos;
- toxicidade para os sistemas biológicos modelos;
- associação com problemas de saúde humana.

4.5. Vias de transmissão

Os animais são expostos às micotoxinas principalmente por via oral. A via metabólica de uma micotoxina administrada oralmente e de seus resíduos para vários produtos de origem animal estão delineados na Fig. 3.

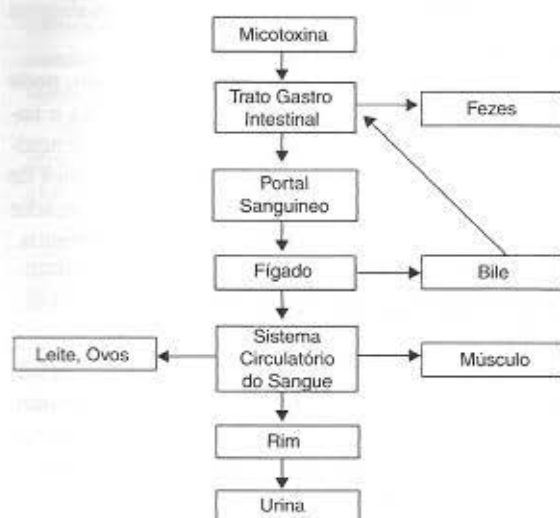


Figura 3. Via de transmissão de resíduos de micotoxinas para os produtos de origem animal.

No caso de AFB₁, ela é rapidamente absorvida via trato gastrointestinal, entrando na circulação sanguínea através da via portal e transportada para o fígado onde é biotransformada como descrito anteriormente. Uma parte de AFB₁ é ativada e ligada aos tecidos hepáticos. Alguns metabólitos de AFB₁ conjugados, solúveis, são excretados na bile e, subsequentemente, nas fezes. Outros conjugados solúveis em água e produtos de degradação, os adultos de moléculas-B₁ e os metabólitos de B₁ não conjugados são excretados, em geral, para o sistema circulatório e distribuição sistêmica. Eventualmente, esses resíduos de B₁ são transferidos para o leite, ovos e carnes.

5. AFLATOXINA M₁

Quando o gado leiteiro é alimentado com ração contaminada com AFB₁, parte desta toxina pode ser convertida em um derivado 4-monoidroxilado, denominado aflatoxina M (AFM₁) que pode ser excretada no leite.

Vários pesquisadores verificaram que a toxicidade da AFM₁ em patinhos e ratos era semelhante à da AFB₁. Existe ainda controvérsia quanto a seu efeito carcinogênico.

Foram detectados níveis significativos de contaminação do leite por AFM₁ em vários países, inclusive no Brasil. A relação entre a ingestão de aflatoxinas e a excreção de AFM₁, no leite, se situa em torno de 1,5:100.

A contaminação do leite por AFM₁ tem uma tendência sazonal. Os índices menores de contaminação são encontrados durante os meses de verão, quando os animais são geralmente alimentados em pastagens em vez de receberem rações concentradas.

A AFM₁, além de ocorrer em leite de gado, pode estar presente em leite de ovelha, cabra, búfala e camela. Relatos mais recentes mostram que a micotoxina tem sido detectada em leite humano. A presença de AFM₁ em leite materno é um excelente biomarcador quanto à exposição das mães à AFB₁ pelos alimentos.

6. ZEARALENONA

Zearalenona é um metabólito produzido por várias espécies de *Fusarium* (*F. roseum*, *F. tricinctum*, *F. oxysporum*, *F. lacteritium*, *F. moniliforme*), fungo contaminante de cereais, em particular do milho. É também chamada toxina F₂.

A zearalenona é uma lactona do ácido resorcílico com função estrogênica e promotora de crescimento (anabólica).

Apesar de ser uma lactona com um grande anel, compreendendo 13 carbonos, é estável ao rompimento hidrolítico. Isto é atribuído à presença de um grupo metil secundário que impede que ataques nucleofílicos sejam efetivados na carbonila da lactona.

Vários estudos realizados nos EUA mostraram que a zearalenona é estável ao aquecimento e não é afetada pela amônia utilizada no processo de detoxificação do milho contaminado com aflatoxina.

Zearalenona é um sólido cristalino branco, solúvel em álcali-aquoso, éter, benzeno, clorofórmio, cloreto de metila, acetato de etila, acetonitrila e álcoois e fracamente solúvel em éter de petróleo.

Uma característica importante, utilizada em alguns métodos analíticos, é a grande solubilidade em álcali-aquoso.

6.1. Ocorrência

A zearalenona (ZEA) foi encontrada em milho, cevada, aveia, trigo e sorgo. O milho é o grão mais relacionado com surtos de hiperestrogenismo em suínos.

Embora ZEA seja tipicamente um problema de regiões de clima temperado, países como a Zâmbia já apresentam problema de contaminação em milho. Nos Estados Unidos, entre 1977-1979, a maioria dos casos de ZEA em milho e outros grãos e rações mistas, estava associada ao hiperestrogenismo em suínos e gado. O mesmo ocorreu no Canadá, Inglaterra, Escócia, Finlândia, França, na antiga Iugoslávia, Hungria e Rússia. O maior nível detectado foi de 2.900 µg/g, mas a maioria das amostras continha em média 20 µg/g.

Estudos experimentais demonstram a passagem de parte de zearalenona, alfa e beta zearalenol para o leite de carneiros, vacas e porcas após o consumo de alimentos com nível de contaminação superior a 25 µg/g.

6.2. Ação biológica

A ação biológica dessa toxina está relacionada à sua capacidade de competir com o receptor específico de união do estradiol, nas células brancas.

Além disso, estimula a síntese de DNA, RNA e proteínas nos órgãos brancos (útero, glândulas mamárias). Possui atividade estrogênica, tanto nos machos como nas fêmeas.

6.3. Manifestações clínicas

O estrogênio, ou síndrome estrogênica, pode ser caracterizado por uma ou mais das seguintes condições em fêmeas:

- inchaço e avermelhamento da vulva (vulvovaginite);
- inflamação uterina;
- aumento da secreção vaginal, prolapso vaginal e algumas vezes retal.

O crescimento e lactação das glândulas mamárias podem ocorrer em machos imaturos ou castrados e ainda em ambos os sexos.

7. OCRATOXINAS

As ocratoxinas são uma família de compostos com estrutura geral de beta-fenilalanina com ligação amida com desidroisocumarina. O único membro desta família marcadamente tóxico é a ocratoxina A (OTA).

Entre os principais fungos produtores de ocratoxina A estão: *Aspergillus ochraceus* e *Penicillium verrucosum*, sendo o primeiro favorecido por altas temperaturas (37 °C) e o segundo em países de clima temperado ou frio. Embora uma extensa variedade de derivados de ocratoxina tenha sido isolada de culturas em laboratórios, somente ocratoxina A e raramente ocratoxina B têm sido encontradas como contaminantes naturais de plantas deterioradas. OTA tem recebido considerável atenção desde 1993, quando a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) a classificou como possível carcinógeno para o homem.

Em 1969, a ocratoxina A foi detectada pela primeira vez por Shotwell, em amostras de milho em concentrações de 110 a 150 ng/g. A partir daí muitos pesquisadores verificaram sua ocorrência natural nos mais diversos produtos, entre eles: trigo, sorgo, cevada, milho, café cru e torrado, aveia, feijão, óleo de oliva, centeio, farinha de mandioca crua, soja, feijão, grãos de cacau, vinho e suco de uva, cerveja, condimentos, rins de suínos e ração animal, em concentrações variando desde 10 ng/g até 160 ng/g.

Atualmente, AFM1 e OTA são detectadas como contaminantes naturais em leite de vaca, uma vez que a propagação das formas não ionizadas destas moléculas permite a sua transferência diretamente pela barreira sangue-leite.

A ocratoxina A é uma nefrotoxina e seu alvo secundário é o fígado. Foi sugerido que a nefropatia dos Balcãs podia estar associada com a frequência e o nível elevado de ocratoxina A nos alimentos daquela região.

A nefropatia dos Balcãs caracteriza-se por progressiva redução da função renal e pode ser acompanhada de retenção de sódio ou hipertensão. A OTA está relacionada com câncer no trato urinário

em áreas de exposição crônica em parte da Europa oriental.

Das 600 amostras de sangue humano coletadas em regiões da antiga Iugoslávia, onde a nefropatia é endêmica, 7% apresentou contaminação por OTA, sendo que o maior teor atingiu 40 ng/ml de soro.

Quanto ao comportamento químico, verifica-se que a toxina apresenta fluorescência azul, quando cromatografada em papel com solvente ácido. A hidrólise da molécula em meio ácido libera a fenilalanina e a lactona ácida.

8. TRICOTECENOS

São um grupo de substâncias tóxicas de composição química muito semelhantes, produzidas por espécies do gênero *Fusarium*, especialmente *F. tricinatum*, *F. roseum*, *F. poae*, e *Stachybotrys*.

Os tricotecenos compreendem cerca de 170 compostos e apresentam um espectro de efeitos danosos em animais.

Os tricotecenos não macrocíclicos são produzidos por uma variedade de fungos imperfeitos pertencentes aos gêneros *Trichotecium*, *Trichoderma*, *Myrothecium*, *Fusarium* e *Stachybotrys*.

Entre os tricotecenos não macrocíclicos naturais se destacam: Tipo A – Toxina T-2, diacetoxiscirpenol (DAS), neosolaniol, toxina HT-2 e outros. Tipo B – nivalenol (NIV), fusarenona X, desoxinivalenol (DON ou vomitoxina) e diacetilnivalenol.

Ambos os tipos, A e B, incluem toxinas que são produzidas naturalmente nas culturas.

Os mesmos se encontram como contaminantes naturais de gramíneas e outras plantas destinadas ao consumo humano e animal e se desenvolvem tanto durante o cultivo quanto no armazenamento.

São incolores, cristalinos, sólidos opticamente ativos, solúveis em álcool, acetona, acetato de etila e clorofórmio, mas pouco solúveis em água.

São estáveis quando estocados à temperatura ambiente e alguns deles são afetados pelos processos normais de cozimento.

Podem ser armazenados à temperatura ambiente por anos, ou aquecidos a 100 °C por 1 hora sem perda da atividade.

8.1. Ocorrência

Tricotecenos são encontrados em milho, cevada, trigo, aveia, centeio, sorgo, amendoim, feno, rações e até em produtos processados tipo “corn flakes”.

Nos EUA foram relatadas as presenças de DAS, DON, T2 e zearalenona em rações implicadas em micotoxicoses em suínos e bovinos.

No Japão também várias ocorrências foram relatadas envolvendo tricotecenos.

8.2. Ação biológica

Tricotecenos são substâncias com potente ação irritativa local.

Do ponto de vista sistêmico e atividade tóxica, apresentam 2 manifestações principais:

- a 1ª, por meio de síntese protéica, que se realiza especialmente nos tecidos de rápida mudança celular, é o resultado de uma potente inibição de peptiltransferase, que impede a incorporação de aminoácidos do começo ao final da cadeia protéica; os tricotecenos inibem a produção de energia, o que afeta o funcionamento das membranas celulares;
- b) a 2ª, atuando sobre as aminas biogênicas do cérebro.

8.3. Manifestações clínicas

- Irritação local de pele e mucosas.
- Alterações neurológicas do sistema nervoso central, responsáveis pela recusa de alimentos e pela desorientação do voo das aves.
- Alterações do sistema hematopoiético e linfático, que adquirem distintas gravidades, segundo a toxina e o tempo de exposição a ela.
- Diatesis hemorrágica.
- Aplasia medular nos casos severos.
- Imunossupressão.

O mecanismo de ação é similar em todas as espécies, mas os efeitos tóxicos variam segundo a via de administração ou exposição, sendo o gato o único animal que manifesta um comportamento semelhante ao humano.

Mirocha *et al.* demonstraram que tricotecenos foram utilizados como arma de guerra biológica no sudoeste da Ásia. Análises de "chuva amarela", realizadas por estes pesquisadores, revelaram a presença de T2, DAS e ZEA em concentrações de 48, 58 e 265 mg/kg, respectivamente.

8.4. Epidemiologia

As intoxicações por tricotecenos no homem datam do princípio do século, porém, a maior epidemia ocorreu na Rússia durante a 2ª Guerra Mundial.

Provoca em humanos a leucopenia progressiva que evolui à aplasia medular, similar à ocasionada por efeitos da radiação.

Na Índia e no Japão ocorreram epidemias menores causadas pelo consumo de diversos cereais e subprodutos: trigo, sopa de aveias, arroz e cevada.

Os episódios caracterizaram-se por uma síndrome gastrointestinal aguda, que desapareceu com a suspensão do alimento.

9. PATULINA

Patulina é uma micotoxina produzida por diversas espécies de *Aspergillus*, *Penicillium* e *Byssoschlamys*.

A espécie mais importante e mais citada é a *Penicillium expansum*. Tem sido objeto de estudo desde 1941, por sua ação como antibiótico e, mais recentemente, por suas propriedades fitotóxicas e carcinogênicas. A patulina é tóxica para muitos sistemas biológicos, incluindo microorganismos, plantas e animais.

Esta toxina é encontrada como contaminante em diversos substratos, principalmente na maçã e seus derivados.

A maçã, além de ser o substrato preferencial do fungo, é a responsável pela maior contaminação e pelo maior número de relatos ocorridos em países de clima frio como Canadá, EUA, Alemanha e outros. A patulina foi detectada também em pêra, suco de uva, cereais e vinho.

No Brasil há poucos trabalhos sobre o assunto.

9.1. Propriedades físico-químicas e características gerais da patulina

A estrutura química da patulina foi elucidada por Birkinshaw *et al.* e Woodward & Singh; é uma lactona do grupo dos policetideos.

Apresenta-se como um sólido branco, cristalino, com ponto de fusão entre 105 e 108 °C e é solúvel em água, etanol, acetato de etila, clorofórmio, acetona e ligeiramente solúvel em éter etílico e benzeno. É insolúvel em éter de petróleo, pentano e hexano.

9.2. Efeitos tóxicos da patulina

Dentre os efeitos tóxicos agudos causados pela patulina em animais de experimentação, observam-se: ocorrência de pulmões edematosos com processos hemorrágicos; danos nos capilares do fígado, baço, rins e edema cerebral.

A provável atividade carcinogênica da patulina deve-se à alfa e beta insaturação ou à formação da dupla ligação na posição 4 do anel lactona da molécula.

Apresenta baixa atividade teratogênica, como foi demonstrado por Ciegler *et al.*

Dados epidemiológicos demonstram que a patulina está associada às intoxicações letais em gado.

10. OUTRAS MICOTOXINAS

Além das micotoxinas descritas, existem outras de interesse como contaminantes de produtos alimentícios.

Fumonisinás. Produzidas por *Fusarium verticillioide* e também por duas outras espécies de *Fusarium*: *F. proliferatum* e *F. nygamai*.

Apresentam ampla distribuição mundial e alta prevalência em grãos como milho e sorgo, cereais que freqüentemente veiculam fumonisinás para subprodutos ou para alimentos destinados ao consumo humano e animal.

As fumonisinás são moléculas estruturalmente relacionadas, isoladas e caracterizadas em 1988. Até o momento, quase 18 moléculas foram caracterizadas, mas a mais tóxica e estudada é a fumonisiná B1 que também é a mais freqüente na natureza, constituindo até 70% do total das fumonisinás que ocorrem naturalmente.

A presença natural do *F. verticillioide* em alimentos, principalmente em milho, tem sido associada à ocorrência de várias doenças, como câncer de esôfago em humanos, em determinadas regiões, leucoencefalomalácia em eqüinos (LEME) e edema pulmonar em suínos (EPS).

Uma variedade de síndromes vem sendo associada às fumonisinás e, dependendo da espécie animal, podem surgir efeitos neurotóxicos, nefrotóxicos e hepatotóxicos. Tais efeitos podem estar relacionados com a inibição ou quebra do metabolismo dos esfingolípídeos.

Os sintomas clínicos característicos das desordens nervosas incluem apatia, ataxias, hipersensibilidade, paralisia do lábio superior e da língua, inapetência, desordenação, cegueira, convulsão e, ocasionalmente, lesões nas vísceras e congestão hepática.

Sintomas patológicos: hemorragia cardíaca severa, edema, icterícia e danos no fígado.

Esterigmatocistina. É um metabólito tóxico produzido por *Aspergillus nidulans* e *Aspergillus versicolor*, sendo que o *A. versicolor* tem sido o

mais intensamente estudado, e foi isolado de grãos, frutas, sucos e queijo.

Citrinina. É um metabólito tóxico de várias espécies de *Penicillium* e *Aspergillus*. Ela foi primeiramente isolada do *P. citrinum*.

Como a ocratoxina A, a citrinina causa danos nos rins; ela foi encontrada em milho importado da Tailândia e Birmânia para o Japão, em amendoim indiano e em farinha de milho da Tailândia. O amendoim e o milho estavam contaminados com *P. citrinum* e *A. flavus*.

11. LEGISLAÇÃO

A contaminação dos produtos agrícolas com micotoxinas pode apresentar sérios riscos à saúde humana e animal. Em função disso, muitos países têm estabelecido medidas para o controle da contaminação, por micotoxinas, em alimentos de consumo humano e animal.

Após a descoberta das aflatoxinas na década de 60, vários países elaboraram legislação específica para micotoxinas que, a princípio, se referia somente para aflatoxinas. No decorrer do tempo, alguns países incluíram regulamentos para outras micotoxinas tais como: ocratoxina A, zearalenona, patulina, deoxinivalenol (DON).

A maioria dos países que tem regulamentos permite, para aflatoxinas, uma variação que vai de zero a 30 µg/kg (consumo humano). Os limites para AFM1 no leite variam de 0,02 a 0,5 µg/L.

Regulamentos que estabelecem LMT (Limites Máximos Tolerados) para micotoxinas, são mais reconhecidos em países desenvolvidos, enquanto que a maioria dos países em desenvolvimento não possui nenhuma legislação.

LMT no Brasil para aflatoxinas

- Resolução 34/76, antiga CNNPA/MS – aflatoxinas B1 e G1 = 30 µg/kg para todos os alimentos, exceto amendoim, milho e seus produtos.
- Resolução RDC 274, 2002/ANVISA, MS (Resol. MERCOSUL N. 56/94 modificada MERCOSUL/GMC N. 25/02) e Portaria MAARA N. 183/96: AFB1+AFB2+AFG1+AFG2 = 20 µg/kg (amendoim, milho e seus produtos) e AFM1 = 0,5 µg/L (leite) e 5,0 µg/kg (leite em pó).

LMT – CE (Comissão Européia): aflatoxinas e outras micotoxinas

- Amendoim, nozes, frutas secas prontas para o consumo: 2,0 µg/kg (AFB1) e 4,0 µg/kg (AFB1+AFB2+AFG1+AFG2).

- Amendoim: para ser submetido a algum tratamento físico ou seleção antes do consumo como ingrediente alimentar: 8,0 µg/kg (AFB1) e 15,0 µg/kg (AFB1+AFB2+AFG1+AFG2).
- Nozes, frutas secas submetidas a algum tratamento físico ou seleção antes do consumo humano ou uso como ingredientes: 5,0 µg/kg (AFB1) e 10,0 µg/kg (AFB1+AFB2+AFG1+AFG2).
- Cereais e produtos processados para consumo direto ou como ingredientes: 2,0 µg/kg (AFB1) e 4,0 µg/kg (AFB1+AFB2+AFG1+AFG2).
- Cereais (exceto milho) processados para consumo direto ou como ingredientes: 4 µg/kg (AFB1) e 4 µg/kg (AFB1+AFB2+AFG1+AFG2).
- Alguns condimentos (pimenta, páprica etc.): 5 µg/kg (AFB1); 10 µg/kg (AFB1+AFB2+AFG1+AFG2).
- Leite *in natura* e leite para fabricação de alimentos a base de leite: 0,05 µg/L.
- Cereais em grãos (cru incluindo arroz: 5 µg/kg (ocratoxina).
- Todos os produtos derivados de cereais (incluindo produtos de cereais processados para consumo humano direto: 3 µg/kg (ocratoxina A).
- Frutas secas (uva passa; sultana): 10 µg/kg (ocratoxina A).
- Sucos de frutas e néctar de frutas, em particular suco de maçã e ingredientes para outras bebidas: 50 µg/kg (patulina).
- Concentrados de sucos de frutas, após reconstituídos, conforme instrução do fabricante: 50 µg/kg (patulina).
- Bebidas alcoólicas, cidra e outros drinques fermentados, derivados de maçã ou contendo suco de maçã: 50 µg/kg (patulina).
- Produtos sólidos de maçã, incluindo compotas, purê de maçã para consumo direto: 25 µg/kg (patulina).
- Suco de maçã e produtos sólidos de maçã incluindo compotas e purê de maçã, para crianças: 10 µg/kg (patulina).
- *Baby food*: 10 µg/kg (patulina).
- Produtos de cereais prontos para o consumo: 500 µg/kg (DON).
- Farinhas utilizadas como matéria-prima em alimentos: 750 µg/kg (DON).

O *Codex Alimentarius* recomenda 15 µg/kg para aflatoxina B1 em amendoim e 0,5 µg/kg para AFM1 no leite.

Alguns países como Alemanha e Itália, mesmo sendo países membros da União Européia, têm LMT próprios para micotoxinas.

12. BIBLIOGRAFIA

- CAST – Council for Agriculture Science and Technology. *Mycotoxins: Risks in Plant and Human Systems*. Ames, Iowa, USA, 2003. 199 p.
- FAO – Food and Nutrition Paper – World Regulations for mycotoxins in food and feed in 2003. Rome, 2004 – v.81.
- GOLDBLATT, L.A. Aflatoxin: scientific background, control and implications. N. York: Academic Press, 1969.
- HSIEH, D.P.H. Metabolism and transmission on mycotoxins. In: *Proceedings of the International Symposium on Mycotoxins*, Cairo, 1981, p. 151-65, 1983.
- IARC – Laboratory decontamination and destruction of aflatoxins B1, B2, G1, G2 in laboratory wastes. Ed. Castegnaro, M.; Hunt, D.C.; Sansone, E.B.; Schuller, P.L.; Siriwardana, M.G.; Telling, G.M.; Van Egmond, H.P.; Walker, E.A. Lyon International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific publications n.37, 1980).
- IARC – Monographs of the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans, v.56, Some Naturally Occurring Substances, Food Items and Constituents heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, Lyon, 599p, 1993.
- IARC – Monographs of the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans, v.82, Some Traditional herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene, Lyon, 590 p., 2002.
- IPCS – Environmental Health Criteria 105. Selected micotoxins; ochratoxins, trichothecenes, Ergot. WHO, Geneva, 1990.
- IUPAC – *Pure and Applied Chemistry*, v.58, n.2, 1986. Sixth International Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Pretoria, republic of South Africa, 1985.
- MIROCHA, C.J. Historical aspects of micotoxicology and developments in aflatoxicoses. In: *Proceeding of the International Symposium on Mycotoxins*, Cairo, Egito, p. 23, 1983.
- MYCOTOXINS AND PHYCOTOXINS IN PERSPECTIVE AT THE TURN OF THE MILLENNIUM. DE KOE W.J.; SAMSON, R.A.; VAN EGMOND, H.P., GILBERT, J.; SABINO, M. eds. X International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Ponsen & Looyen, The Netherlands, 2001.
- SHOENTAL, R.A. Corner of history: Moses and Mycotoxins. *Prev. Med.*, v.9, n.1, p.159-161, 1980.
- SHOENTAL, R.A. Mycotoxins and the bible perspect. *Biol. Med.*, v.28, n.1, p.117-121, 1984.
- SMITH, J.E.; HENDERSON, R.S. eds. *Mycotoxins and animal Foods*. Boca Raton, Boston, Ann Arbor, London: CRC Press, Inc., 1991.
- STARK, A.A. Mutagenicity and carcinogenicity of mycotoxins: DNA binding as a possible mode of action. *Ann. Rev. Microbiol.*, v.34, p.235-62, 1980.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – *Environmental health criteria II – Mycotoxins*, Geneva, 1979.

Praguicidas

Herling Gregório Aguilar Alonzo e Cristiana Leslie Corrêa

SUMÁRIO

- | | |
|---|---|
| 1. Introdução | 6.2. Toxicodinâmica |
| 2. Inseticidas inibidores de colinesterase | 6.3. Quadro clínico |
| 2.1. Classificação e propriedades físico-químicas | 6.4. Tratamento |
| 2.2. Toxicocinética | 7. Herbicida glifosato |
| 2.3. Toxicodinâmica | 7.1. Toxicocinética |
| 2.4. Quadro clínico | 7.2. Toxicodinâmica |
| 2.5 Tratamento | 7.3. Quadro clínico |
| 3. Inseticidas piretrinas e piretróides | 7.4. Tratamento |
| 3.1. Toxicocinética | 8. Herbicidas clorofenoxiacéticos |
| 3.2. Toxicodinâmica | 8.1. Toxicocinética |
| 3.3. Quadro clínico | 8.2. Toxicodinâmica |
| 3.4. Tratamento | 8.3. Quadro clínico |
| 4. Organoclorados | 8.4. Tratamento |
| 4.1. Toxicocinética | 9. Fungicidas |
| 4.2. Toxicodinâmica | 9.1. Ditiocarbamatos |
| 4.3. Quadro clínico | 9.2. Compostos de cobre |
| 4.4. Tratamento | 10. Raticidas |
| 5. Repelente de insetos dietiltoluidamida (DEET) | 10.1. Toxicocinética |
| 5.1. Toxicocinética | 10.2. Toxicodinâmica |
| 5.2. Quadro clínico | 10.3. Quadro clínico |
| 5.3. Tratamento | 10.4. Tratamento |
| 6. Herbicida paraquat | 11. Monitorização de trabalhadores expostos a praguicidas |
| 6.1. Toxicocinética | 12. Bibliografia |

1. INTRODUÇÃO

Os praguicidas, segundo a Organização para Agricultura e Alimentação das Nações Unidas (FAO), são produtos químicos ou quaisquer substâncias ou mistura de substâncias destinadas à prevenção, à destruição ou ao controle de qualquer praga, incluindo os vetores de doenças humanas ou de animais, que causam prejuízo ou interferem de qualquer outra forma na produção, elaboração, armazenagem, transporte ou comercialização de alimentos, produtos agrícolas, madeira e produtos da madeira. Os praguicidas podem ser administrados aos animais para combater insetos, aracnídeos ou outras pragas dentro ou sobre seus corpos.

Esse termo inclui também as substâncias destinadas a serem reguladoras do crescimento das plantas, desfolhantes, dessecantes, agentes para reduzir a densidade ou evitar a queda prematura dos frutos, e as substâncias aplicadas nas culturas, antes ou após a colheita, para proteger o produto durante o depósito ou o transporte. São usados, sobretudo na agricultura para combater pragas, ervas daninhas ou doenças nas plantas e também como agentes de controle de vetores nos programas de saúde pública e, em menor quantidade, na pecuária e na silvicultura.

Definição semelhante à da FAO é usada na legislação brasileira, para agrotóxico, que substituiu o termo defensivo agrícola, para denominar os venenos agrícolas, colocando em evidência a toxicidade desses produtos para o meio ambiente e a saúde humana. Essa definição exclui os fertilizantes e os produtos químicos administrados aos animais para estimular o crescimento ou modificar o comportamento reprodutivo.

Existem diferentes classes de praguicidas, baseadas nos padrões de uso e no tipo de praga a ser controlada ou destruída, onde as principais são: inseticidas, herbicidas, fungicidas e raticidas. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*Environmental Protection Agency* - EPA) também agrupa os praguicidas em diferentes categorias: químicos (organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretróides etc.), biológicos (microbianos - bactérias, protózoos incorporados nas plantas por Engenharia Genética, bioquímicos - feromônios), e instrumentos/dispositivos para controle de pragas.

Sendo substâncias químicas amplamente utilizadas no mundo e pelo fato de serem responsáveis por inúmeros casos de intoxicação, os praguicidas constituem um importante tópico de estudo dentro da toxicologia. No Brasil, as intoxicações agudas

por praguicidas ocupam a terceira posição dentre os agentes causais, sendo a maioria dos casos por inseticidas (73%, organofosforados, piretróides, carbamatos e organoclorados), raticidas (15,3%) e herbicidas (9,7%), e apresentam como principais circunstâncias as tentativas de suicídio, os acidentes e as ocupacionais.

2. INSETICIDAS INIBIDORES DE COLINESTERASE

As propriedades inseticidas dos organofosforados foram descobertas em 1937 por Shrader, que em 1941, desenvolveu o inseticida sistêmico octametilpirofosforamida - OMPA (Shadran) e, em 1944, o primeiro praguicida organofosforado a ser comercializado, cujo princípio ativo era o tetraetilpirofosfato - TEPP. Posteriormente, foram sintetizados compostos com maior estabilidade, como o paration e o paraoxon, e compostos de menor toxicidade, entre eles, o fention, o clorion e o malation. Na década de 1950, foram sintetizados os compostos heterocíclicos, aromáticos e naftil carbamatos, com potente ação anticolinesterásica e maior seletividade contra os insetos. Entre eles encontramos o 1-naftil N-metil carbamato (carbaril) e o propoxifenil N-metil carbamato.

Os compostos organofosforados e os carbamatos são largamente utilizados no controle e no combate a pragas, principalmente como inseticidas (agrícola, doméstico e veterinário) e como acaricidas, nematocidas, fungicidas e herbicidas, no controle de parasitas em fruticultura, horticultura, cultura do algodão, cereais, sementes e plantas ornamentais. Atualmente existem no mercado em torno de 200 inseticidas organofosforados e 25 carbamatos em milhares de marcas comerciais. A listagem completa dos praguicidas no Brasil, por princípio ativo e nomes comerciais, pode ser encontrada nos seguintes endereços: <http://www.anvisa.gov.br/toxicologia/index.htm> e www.agricultura.gov.br.

2.1. Classificação e propriedades físico-químicas

Os inseticidas organofosforados são ésteres amido ou tiol-derivados dos ácidos fosfórico, fosfônico, fosforotióico e fosfonotióico e podem ser representados pela fórmula geral apresentada na Figura 1. São rapidamente hidrolisados, tanto no meio ambiente, como nos meios biológicos, e altamente lipossolúveis, com alto coeficiente de partição óleo/água.

O grupo dos carbamatos é formado por derivados do ácido N-metil-carbâmico (Figura 1) e dos áci-

dos tiocarbamatos e ditiocarbamatos. Estes últimos não são inibidores das colinesterases e têm usos e toxicidade diferentes, por isso são discutidos à parte. Entre os derivados do ácido N-metil-carbâmico incluem-se os N-substituídos ou metil-carbamatos (carbaril); carbamatos fenil-substituídos (protopoxur) e os car-

bamatos cíclicos (carbofuran). São utilizados como inseticidas e nematicidas (agrícola e doméstico).

Os carbamatos têm baixa pressão de vapor e pouca solubilidade em água, são moderadamente solúveis em benzeno e tolueno, e altamente solúveis em metanol e acetona.

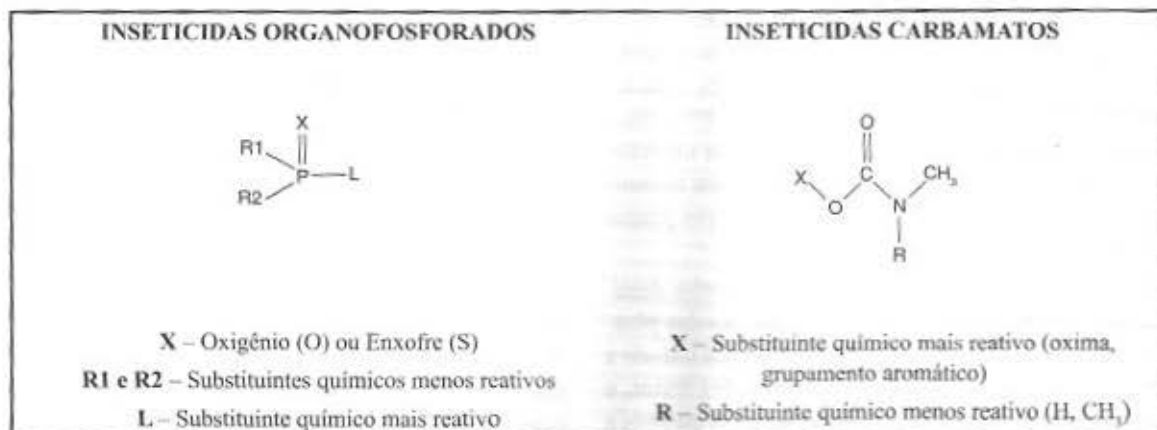


Figura 1. Estrutura geral dos inseticidas organofosforados e carbamatos.

2.2. Toxicocinética

Os praguicidas organofosforados e os carbamatos são absorvidos pela pele, trato respiratório e trato gastrointestinal, e muitas vezes sua absorção é favorecida pelos solventes presentes na formulação. Nas exposições que ocorrem durante os processos industriais de fabricação, na formulação, na aplicação agropecuária ou no controle de vetores em saúde pública, as principais vias de exposição são a respiratória e a cutânea. A absorção cutânea é maior em temperaturas elevadas ou quando existem lesões na pele. Há diferentes taxas de absorção entre os vários tipos de compostos, mas todos podem levar a quadros de intoxicação, caso os trabalhadores não estejam suficientemente protegidos.

Nos casos de ingestão voluntária (tentativas de suicídio) e involuntária (acidentes, geralmente com crianças, contaminação de alimentos e/ou água, homicídios), o principal local de absorção é o trato digestivo. A absorção por esta via também ocorre em ambientes de trabalho com higiene precária ou quando os trabalhadores se alimentam em áreas contaminadas.

Depois de absorvidos, os organofosforados e seus produtos de biotransformação são rapidamente distribuídos por todos os tecidos.

Os organofosforados podem ser atacados por diversas enzimas, em diferentes pontos da molécula. Somente uma reação, a dessulfuração oxidativa, ou seja, a oxidação de P=S (formas tions) para P=O

(formas oxons), resulta na formação de metabólitos com maior toxicidade para insetos e mamíferos. Porém, estes análogos oxidados podem ser rapidamente hidrolisados por hidrolases encontradas nos tecidos dos mamíferos. Os insetos são mais sensíveis a estes agentes porque freqüentemente apresentam deficiência destas enzimas.

Também ocorrem reações de dealquilação e de arilação oxidativa envolvendo a coenzima NADPH, o sistema citocromo P-450 e o sistema de regeneração-NADPH como provedores de elétrons e oxigênio para produzir metabólitos polares.

A hidrólise dos ésteres do ácido fosfórico e do fosforotióico ocorre através de várias hidrolases teciduais (carboxiesterases não específicas, arilesterases, fosforilfosfatases, fosfotriesterases e carboxiamidas) amplamente encontradas nos reinos animal e vegetal, sendo a atividade altamente dependente do tipo de radical. O exemplo disso é a reação que ocorre com o malation: quando uma enzima do grupo carboxilesterase hidrolisa um dos dois grupos carboxílico-éster-etilado, gera o malation ou o malaoxon monoácidos, que são biologicamente inativos.

Os carbamatos são rapidamente distribuídos no organismo, e suas concentrações tendem a ser maiores nos órgãos e tecidos envolvidos na biotransformação dos xenobióticos. Não existem evidências de bioacumulação. Os compostos sofrem biotransformação, principalmente no fígado, formando produtos menos tóxicos e mais polares, que são excretados facilmente.

Os ésteres carbâmicos podem sofrer ataques em vários pontos da molécula, dependendo do tipo de radical acoplado na estrutura básica. Além da hidrólise do grupo éster-carbâmico – espontânea ou pelas carboxilesterases teciduais – com liberação de fenol substituído, de dióxido de carbono e de metilamina, acontecem várias outras reações de oxidação e redução envolvendo o citocromo P-450.

A excreção desses compostos ocorre principalmente através da urina e das fezes, sendo que 80 a 90% da dose absorvida são excretadas em 48 horas. Uma pequena proporção destas substâncias e suas formas ativas (oxons) são excretadas, sem modificação, pela urina.

A meia-vida destes praguicidas, após administração única, varia de minutos a poucas horas, dependendo do composto e da via de entrada.

2.3. Toxicodinâmica

Os organofosforados e os carbamatos exercem sua ação principalmente por inibição enzimática, o que determina a sua toxicidade. Dentre as enzimas, as esterases e, mais especificamente, a acetilcolinesterase, constituem o principal alvo da toxicidade. A inibição da acetilcolinesterase leva ao acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas, porque esta enzima realiza a hidrólise da acetilcolina produzindo colina e ácido acético.

A acetilcolina é o mediador químico necessário para a transmissão do impulso nervoso em todas as fibras pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo, em todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares e em algumas fibras simpáticas pós-ganglionares. Além disso, a acetilcolina é o transmissor neuro-humoral do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural) e de algumas sinapses interneuronais no sistema nervoso central. A transmissão do impulso nervoso requer que a acetilcolina seja liberada no espaço intersináptico ou entre a fibra nervosa e a célula efetora. Depois, a acetilcolina se liga a um receptor colinérgico, gerando um potencial pós-sináptico e a propagação do impulso nervoso. A acetilcolina é imediatamente liberada e hidrolisada pela acetilcolinesterase.

A colinesterase atua nos sítios aniônico e esteráico e pela força de van der Waals, sobre as moléculas de acetilcolina, dando lugar ao complexo enzima-substrato; em seguida, é liberada a colina, mas a enzima fica acetilada. A enzima acetilada reage com água para recuperar a enzima, liberando ácido acético.

As colinesterases pertencem ao grupo das enzimas B-esterases, que reagem com os compostos orga-

nofosforados, ficando firmemente e, em alguns casos, irreversivelmente fosforiladas e, portanto, inibidas nesse processo. As duas enzimas importantes são:

- a) acetilcolinesterase (AChE), também conhecida como colinesterase verdadeira, colinesterase específica, acetilidrolase, colinesterase eritrocitária etc. É encontrada no tecido nervoso, na junção neuromuscular e nos glóbulos vermelhos, sendo sintetizada na eritropoese, com renovação a cada 90 a 120 dias. Sua função nos glóbulos vermelhos é ainda desconhecida;
- b) butirilcolinesterase (Bu-ChE), chamada pseudocolinesterase, colinesterase inespecífica, colinesterase plasmática ou sérica, acilcolina, acilidrolase etc. Tem a capacidade de hidrolisar uma grande variedade de ésteres, incluindo a acetilcolina. Está localizada principalmente no plasma, no fígado, no pâncreas, na mucosa intestinal e na substância branca do sistema nervoso central. É sintetizada no fígado, com renovação a cada 30 a 60 dias.

A acetilcolinesterase tem dois sítios ativos: um sítio aniônico e um sítio esteráico. Os organofosforados se unem somente no sítio esteráico, onde o fósforo forma uma união covalente e estável, dando lugar ao ácido éster fosfórico (enzima fosforilada). Na presença de alguns inibidores, este ácido é hidrolisado lentamente, levando dias ou semanas, e, com outros compostos, a reação de esterificação é virtualmente irreversível, podendo durar meses, sendo determinada pelo tempo requerido para a síntese de novas moléculas de acetilcolinesterase.

Quando há inibição prolongada, ocorrem alterações nos grupos básicos, e a enzima fosforilada não pode ser recuperada com a ajuda de reativadores. Este fenômeno de desnaturação da enzima é conhecido como envelhecimento.

Os carbamatos reagem com e são hidrolisados pelas esterases. Existe inibição da enzima acetilcolinesterase, mas a reativação é rápida e espontânea. Este processo ocorre primeiramente, formando um complexo reversível carbamato-acetilcolinesterase, seguido da reação de carbamilação irreversível da enzima, e, finalmente, a descarbamilização, por hidrólise, sendo liberada a acetilcolinesterase original e o carbamato que fica dividido e sem atividade anticolinesterásica.

Alguns compostos têm a capacidade de reativar a enzima fosforilada, porque podem exercer uma atração nucleofílica para o centro ativo da enzima maior do que a dos organofosforados. Estas substâncias possuem na estrutura um grupo amônia-quaternário

e um ácido nucleofílico (ácidos, hidroximas, oximas e compostos semelhantes). A reativação é uma reação de equilíbrio, na qual a oxima reage com a enzima fosforilada ou com o organofosforado livre. O produto é uma oxima fosforilada que, na presença de água, degrada-se rapidamente.

Alguns praguicidas organofosforados podem levar ao desenvolvimento de uma neuropatia tardia, independente da inibição da acetilcolinesterase. Trata-se da fosforilação de uma esterase específica do tecido nervoso, denominada esterase neurotóxica (NeuroToxic Esterase - NTE). Após esta fosforilação, há um segundo passo, que é a transformação do alvo fosforilado numa forma envelhecida, resultado da liberação de um grupo ligado ao fósforo, sendo que um grupo fosforil, com carga negativa, permanece unido à proteína.

A reação de envelhecimento é dependente do tempo, e ocorre somente com os organofosforados dos grupos dos fosfatos, dos fosfonatos e dos fosforamidos. Outros compostos, inclusive alguns carbamatos, não são capazes de realizar essa reação. A atividade fisiológica da NTE é desconhecida e parece não ser vital para o neurônio. No homem, ela está presente no tecido nervoso, no fígado, no tecido linfático, nos linfócitos e nas plaquetas.

A maioria dos organofosforados não são teratogênicos em animais, porém, alguns são associados com baixo peso e/ou mortalidade neonatal elevada. Têm sido descritos casos de malformações congênitas relacionadas com os organofosforados, mas os estudos não são conclusivos na determinação da exposição a estes compostos. Também, a grande maioria dos organofosforados utilizados não apresenta potencial carcinogênico.

2.4. Quadro clínico

Os sintomas podem aparecer em poucos minutos ou até 12 horas depois da exposição. A intensidade dos sintomas depende da toxicidade, da quantidade, da taxa de absorção, da taxa de biotransformação e de exposições prévias a inibidores da colinesterase. O quadro clínico é constituído por efeitos muscarínicos, nicotínicos e do sistema nervoso central. Estes efeitos são o resultado do acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas decorrente do bloqueio da acetilcolinesterase. Os sinais e sintomas são característicos: inicialmente há estimulação da transmissão colinérgica, seguida da depressão da transmissão, e finaliza com a paralisia das sinapses nervosas nas terminações motoras.

É comum encontrar miose intensa (pupila puntiforme ou cabeça de alfinete), sinal muscarínico que

é típico e ajuda no diagnóstico. Todavia nem sempre ela está presente, as pupilas podem estar normais, dilatadas ou anisocóricas. A midríase (pupilas dilatadas) pode ser encontrada em pacientes com intoxicação severa e/ou de longa evolução. Também ocorrem lacrimejamento, visão turva e fotofobia. As duas últimas podem persistir por vários meses.

Pessoas expostas a vapores dos compostos apresentam inicialmente rinorréia. A salivação excessiva é um sinal muscarínico comum.

Nos casos de intoxicação moderada e grave, podem ocorrer bradicardia e hipotensão. A taquicardia também é freqüente. Outros efeitos menos comuns, associados com a intoxicação, são as arritmias e as alterações no ECG que incluem: bradicardia ou taquicardia sinusal, atraso na condução atrioventricular e/ou intraventricular, ritmo idioventricular, extra-sístole ventricular multiforme prematura, taquicardia ou fibrilação ventricular, torsades de pointes, prolongamento dos intervalos PR, QRS e/ou QT, e mudanças na onda ST-T. As complicações cardíacas e a morte súbita podem acontecer depois do controle do quadro clínico inicial.

Nos casos de intoxicações moderadas e graves ocorrem, no trato respiratório, aumento das secreções bronquiais, laringoespasma, broncoespasmo, opressão torácica e dispnéia. Também nos casos graves, são observados taquipnéia, falha respiratória e edema pulmonar não-cardiogênico. A causa principal de morte na intoxicação aguda por organofosforados é a insuficiência respiratória aguda, devido a uma ou à combinação das seguintes situações: depressão do SNC, paralisia respiratória, broncoespasmo, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou aumento de secreções bronquiais. Também deve ser levada em conta a pneumonite química, que pode ocorrer pelo hidrocarboneto usado como veículo.

Na exposição inalatória leve a vapores de organofosforados ou carbamatos, os sintomas aparecem rapidamente, com irritação das membranas mucosas respiratórias superiores e broncoespasmo, seguidos de sintomas sistêmicos, se houver exposição a concentrações importantes. Na exposição prolongada, na moderada e na severa, aparece todo o quadro clínico característico.

As manifestações iniciais de intoxicação, relacionadas com o sistema nervoso central, incluem cefaléia, tonturas, desconforto, agitação, ansiedade, tremores, dificuldade para se concentrar e visão turva. Podem ser seguidos de torpor, ataxia, vertigem, confusão mental e dificuldade para se sentar ou parar. Além disso, pode haver aparecimento de fraqueza muscular, fadiga, fasciculações, câibras, reflexos

tendinosos profundos fracos ou ausentes e coma, que são comuns nos casos de exposição moderada e grave, particularmente nas crianças. A depressão do sistema nervoso central e as convulsões são mais freqüentes em crianças do que em adultos. A causa de morte pode estar associada com a paralisia dos centros respiratório e circulatório.

A síndrome intermediária é caracterizada pelo aparecimento de fraqueza proximal e de paralisia, que ocorrem de 12 horas a 7 dias depois da exposição, logo após a resolução dos sintomas colinérgicos e antes da aparição da polineuropatia tardia. O quadro clínico inclui dificuldade para movimentar o pescoço e levantar a cabeça, oftalmoparesia, movimentos oculares lentos, fraqueza dos músculos da face, dificuldade para deglutir, fraqueza das extremidades (principalmente proximal), arreflexia, paralisia da musculatura respiratória e morte. Este quadro não responde ao tratamento com atropina e pralidoxima, fato atribuído ao excesso persistente de acetilcolina nos receptores nicotínicos.

A síndrome foi descrita por exposição a compostos dimetil, como o fention, o dimetoato, o monocrotofos, o diazinon (composto dietil), o triclorfon, o malation, o sumition e o metil paration.

A polineuropatia tardia, sensitivo-motora, é uma complicação rara, mas sua incidência pode estar sendo subestimada. A maioria dos casos foi registrada em adultos, embora tenha sido descrito também em criança. Geralmente aparece de 6 a 21 dias depois da exposição por qualquer via, envolvendo as extremidades inferiores e eventualmente as superiores. Inicia-se com dores musculares, fraqueza distal progressiva, ataxia e diminuição dos reflexos tendinosos, seguida de paralisia flácida, espasticidade e quadriplegia. Também pode haver perda da sensibilidade, sensação de queimação e formigamento. Os casos graves podem progredir para paralisia completa, problemas respiratórios e morte. O quadro patológico é típico de uma axonopatia distal com degeneração nervosa proximal progressiva. A recuperação pode ser lenta (semanas a meses) e incompleta.

Entre os organofosforados que foram associados com a polineuropatia tardia em humanos estão os seguintes: clorofós, clorpirifós, diclorovós, dipterex, EPN (fosfonotioato), fention, isofenós, leptofós, malation, mecarbam, merfós, metamidofós, mipafox, triclorofon, tricloronato, TOCP (tri-orto-cresil fosfato); entre os carbamatos: carbaril e m-tolil metil carbamato.

Foram apontadas algumas seqüelas, meses depois da intoxicação aguda ou por exposições repetidas, caracterizadas por cefaléia persistente, perda

da memória, confusão, fadiga e testes neuropsicológicos alterados.

No trato gastrintestinal, náuseas, vômitos, câibras abdominais e diarreia são os efeitos muscarínicos mais freqüentes da intoxicação. A incontinência fecal ocorre nos casos graves. Além disso, foram descritos pancreatite hemorrágica aguda e íleo por intoxicação com organofosforados e carbamatos.

No trato genitourinário, na maioria dos casos de intoxicação, existe aumento da freqüência urinária e/ou incontinência. Em alguns casos de intoxicação com certos organofosforados, é possível a associação com a nefropatia de complexos imunes, insuficiência renal, proteinúria e cristalúria.

Em vários casos de intoxicação grave foi registrada a acidose metabólica. Ocorrem também alterações do tempo de protrombina (diminuído ou aumentado) e aumento ou diminuição dos fatores de coagulação, mas raramente têm importância clínica.

Na pele e fâneros, ocorre sudorese, efeito muscarínico da intoxicação por esses compostos. A palidez é freqüente. Também foram descritas sensibilização e reações de hipersensibilidade, como urticária, angioedema e eritema, depois da exposição principalmente ao malation.

No sistema endócrino foi registrada a hiperglicemia em casos graves de crianças intoxicadas com organofosforados e carbamatos, que pode ser resultado da pancreatite aguda. Também pode ser observada a hipoglicemia.

Finalmente, os sintomas de intoxicação crônica por organofosforados incluem cefaléia, fraqueza, sensação de peso na cabeça, diminuição da memória, alerta e atenção, alterações do sono, irritabilidade e perda do apetite. Além disso, alterações psíquicas, nistagmo, tremores nas mãos e outros distúrbios neurológicos como neurites, parestia e paralisia também são descritos na literatura.

2.5. Tratamento

O tratamento das intoxicações agudas por organofosforados e carbamatos pode ser dividido em medidas de ordem geral e medidas específicas, que, segundo a gravidade do caso, deverão ser realizadas ao mesmo tempo. Basicamente, utilizam-se atropina e oximas para os casos de intoxicação por esses inseticidas.

Medidas de Ordem Geral: como primeira medida nos casos graves, deve-se manter a função cardiovascular e a respiratória, desobstruir e aspirar as secreções, pois uma boa oxigenação é fundamental para evitar convulsões e atingir a atropinização.

Antes de qualquer manobra de descontaminação é obrigatório controlar as convulsões, inicialmente usando diazepam. A lavagem gástrica é o procedimento mais indicado para os casos de ingestão ocorrida até 24 horas, segundo a gravidade e a evolução do quadro. Não se deve provocar emese, devido à evolução do quadro clínico, à toxicidade dos compostos e porque estes praguicidas freqüentemente são formulados juntamente com solventes orgânicos, cujos vapores, ao serem inalados e/ou aspirados, podem levar ao desenvolvimento de pneumonite química. Deve-se administrar carvão ativado após terminada a lavagem, pois sabe-se que existe adsorção potencial destes compostos. Após uma hora da administração do carvão ativado, deve-se infundir catártico salino.

Nos casos de exposição ocular, respiratória e cutânea, depois das medidas de urgência e da descontaminação, e segundo o quadro clínico, deve-se efetivar os procedimentos específicos.

A pralidoxima (Contrathion®) reativa a acetilcolinesterase em muitos casos de intoxicação por organofosforados, liberando-a para a sua função normal. Preferencialmente deve ser usada precocemente, pois é incapaz de reativar a acetilcolinesterase envelhecida.

As oximas, amplamente utilizadas no tratamento de intoxicações por organofosforados, são pouco ou nada efetivas no caso dos carbamatos. Os estudos não demonstram seus benefícios, e, na maioria dos casos, a atropina é mais efetiva. Como as oximas não interagem com a acetilcolinesterase carbamida da mesma forma que com a acetilcolinesterase fosforilada, elas são contraindicadas.

A dose recomendada é de 1-2 gramas (20-40mg/kg para crianças, dose máxima 1 grama), diluídos em 100-150ml de soro (fisiológico ou glicosado 5%) e aplicada por via endovenosa em 30 minutos. Esta dose pode ser repetida uma hora depois se a fraqueza muscular ou diafragmática e o coma não melhorarem. Depois, administra-se em intervalos de 6 a 12 horas durante 24-48 horas para garantir a distribuição para todos os locais afetados. Ocasionalmente esta dosagem deve ser mantida por períodos mais longos dependendo da gravidade do caso.

O uso destes fármacos não substitui a atropina, atuam sinergicamente e devem ser utilizados ao mesmo tempo no tratamento da intoxicação por organofosforados. Atualmente estão sendo estudadas novas oximas capazes de atingir o SNC.

A terapia prolongada (vários dias) com oximas é indicada nos casos de exposição a compostos lipossolúveis, como fention e clorfention, e aos que são ativados após reações de biotransformação como o paration.

As colinesterases voltam aos níveis basais em períodos diferentes. A acetilcolinesterase eritrocitária recupera-se em 5-7 semanas. Em pacientes que não receberam tratamento, esta enzima aumenta em torno de 1% por dia. A colinesterase plasmática volta aos níveis basais em 4-6 semanas.

No ambulatório, além de avaliação clínica periódica e determinações das colinesterases, o paciente deverá ficar afastado do contato com inibidores da colinesterase até que a atividade da enzima alcance um patamar estável e as várias determinações não apresentem diferenças maiores que 10%. É recomendável que este acompanhamento seja realizado durante 3 ou 4 meses.

3. INSETICIDAS PIRETRINAS E PIRETRÓIDES

Este grupo de inseticidas sintéticos foi introduzido no mercado na década de 1970 e surgiu de outra classe de praguicidas de origem botânica, o piretro, mistura de 6 ésteres (piretrinas I e II, cinerinas I e II, e jasmolinas I e II) extraídos das flores de crisântemo, após modificações feitas para melhorar sua estabilidade no ambiente. Atualmente são utilizados na agricultura, pecuária, domicílios, campanhas de saúde pública e tratamento de ectoparasitoses.

Os piretróides, de acordo com sua estrutura química, são divididos em dois tipos: Tipo I - aqueles que não têm um ciano substituto na posição alfa; e Tipo II - os que têm um ciano substituto na posição alfa.

3.1. Toxicocinética

Tanto as piretrinas como os piretróides são prontamente absorvidos por via oral e, em pequena quantidade, por via dérmica. No homem, a biodisponibilidade cutânea dos piretróides é de 1%, contra 36% na absorção gástrica. De modo geral, a taxa de absorção destes compostos é aumentada pela presença dos solventes orgânicos presentes nas formulações comerciais.

Após a absorção, distribuem-se rapidamente no organismo. A alta lipossolubilidade e a presença de uma glicoproteína transportadora favorecem a entrada dos piretróides no cérebro.

Estudos sobre biotransformação demonstraram que as piretrinas sofrem, principalmente, reações de oxidação, e os piretróides, de hidrólise. Estas reações acontecem tanto no fígado como no plasma e são seguidas por hidroxilação e conjugação com sulfatos ou com ácido glucurônico. A presença de um grupo alfa-ciano nos piretróides tipo II diminui as taxas de hidrólise e oxidação.

A maioria dos produtos de biotransformação dos piretróides é rapidamente excretada pelos rins.

3.2. Toxicodinâmica

As piretrinas e os piretróides são tóxicos seletivos e potentes do canal de sódio. É reconhecida sua ação rápida nas piretrinas e seus derivados, induzindo uma paralisia temporária (*knockdown*) principalmente nos insetos voadores. Os piretróides prolongam a corrente de sódio durante o potencial de ação. O tempo médio de abertura do canal de sódio fica aumentado, a amplitude e a duração dos potenciais de ação são pouco afetados, porém, há um fluxo de inativação anormal.

Os mecanismos de ação propostos para os dois tipos de piretróides são:

- Tipo I – afetam os canais de sódio em membranas de células nervosas, causando descargas neuronais repetidas e um período maior de repolarização;
- Tipo II – produzem maior atraso na inativação do canal de sódio, levando à persistente despolarização da membrana, sem descargas repetitivas.

A interação com os canais de sódio não é o único mecanismo de ação proposto para os piretróides. Outros mecanismos são: antagonismo ao ácido γ -aminobutírico (GABA), estimulação dos canais de cloro modulados pela proteína-quinase C, modulação da transmissão colinérgica nicotínica, aumento da liberação de norepinefrina e ações no íon cálcio.

3.3. Quadro clínico

Os sinais e sintomas ocasionados por intoxicação aguda pelos vários tipos de piretrinas e piretróides são bastante similares. O início dos sintomas depende da via e da dose. As manifestações mais comuns na exposição dérmica são: eritema, vesículas, parestesias e sensação de queimação, prurido nas áreas atingidas, principalmente a pele do rosto, do pescoço, do antebraço e das mãos. Estes sintomas pioram com o suor ou água morna. Pessoas sensíveis podem apresentar quadro de hipersensibilidade (cutânea e/ou respiratória) logo após adentrarem locais onde foram feitas aplicações.

Nas intoxicações pela via digestiva geralmente ocorrem dor epigástrica, náuseas e vômitos, que se iniciam num período de 10 a 60 minutos após a ingestão. Os sintomas sistêmicos mais importantes são: sonolência, cefaléia, anorexia, fadiga e fraqueza. Fasciculações musculares intensas nas extremi-

dades e alterações do nível de consciência, que variam de sonolência a torpor e coma, são observados nos casos mais graves. Quadros de pneumonite podem advir da inalação e/ou aspiração dos solventes orgânicos presentes na formulação.

Pacientes que ingeriram entre 200 e 500 ml evoluíram para coma num período de 15 a 20 minutos. Podem ocorrer convulsões tônico-clônicas, variando na frequência durante vários dias ou semanas.

Após a inalação, os achados clínicos mais comuns são: coriza, congestão nasal e sensação de "garganta arranhada". Reações de hipersensibilidade incluem espirros, respiração ofegante, broncoespasmo, rinite, sinusite, faringite, bronquite e pneumonite. A intensidade geralmente é de leve a moderada, porém, podem existir quadros graves.

3.4. Tratamento

Não há antídoto específico. Pacientes assintomáticos devem ser observados no mínimo durante 6 horas após a exposição. A primeira medida essencial é manter as funções vitais e o controle das convulsões com diazepam. Para o contato dérmico, deve-se lavar o local com água fria e sabonete. Os cremes à base de vitamina E e os hidratantes são indicados para o controle de sintomas locais. As reações de hipersensibilidade devem ser tratadas com adrenalina, inibidores H1, inibidores H2 e corticóide, segundo a intensidade dos sintomas.

A descontaminação gástrica, através de lavagem, deve ser realizada preferencialmente até duas horas após a ingestão, em caso de doses maciças. É indicada a administração de uma dose de carvão ativado por via oral ou sonda nasogástrica. O broncoespasmo deve ser tratado com broncodilatadores. Nos casos graves, deve-se associar corticóide sistêmico.

4. ORGANOCORADOS

Os inseticidas organoclorados são estruturas cíclicas, com peso molecular entre 300 e 500, têm limitada volatilidade e são estimulantes do sistema nervoso central. Foram amplamente utilizados no mundo na agricultura, na silvicultura, na saúde pública e no domicílio. A partir da década de 1970, a maioria deles foi proibida ou restringida em muitos países por apresentarem bioacumulação, biomagnificação e persistência por várias décadas, e consequentes danos aos seres vivos e ao ambiente em geral. Na atualidade, existe grande discussão a respeito do potencial dos organoclorados em causar interferência endócrina.

Os principais compostos podem ser agrupados nas seguintes categorias: 1. diclorodifeniltricloroetano (DDT) e análogos; 2. hexaclorociclohexano (lindano); 3. ciclodienos (aldrin, dieldrin, endrin, endosulfan, clordano, heptacloro e mirex); e 4. toxafeno e compostos relacionados. Estes compostos apresentam diferenças em relação à dose tóxica, à absorção cutânea, à acumulação no tecido adiposo, ao metabolismo e à eliminação. No entanto, os sinais e os sintomas de toxicidade em humanos são similares.

4.1. Toxicocinética

Todos estes compostos podem ser absorvidos através da pele, do trato digestivo e do respiratório. A absorção pode ser modificada pelo veículo (solventes), pela presença de gorduras e pelo estado físico do praguicida. O DDT é o menos absorvido pela pele; já o dieldrin é muito bem absorvido. A volatilidade destes compostos é limitada, mas partículas suspensas no ar podem ser inaladas e/ou ingeridas e absorvidas.

Estes agentes são altamente lipossolúveis, sendo distribuídos e depositados no tecido adiposo. O DDT, na sua forma inalterada ou na forma de DDE e ppDDE, deposita-se em todos os tecidos, como: medula óssea, fígado, rins, coração, sistema nervoso central e, em maiores proporções, no tecido adiposo. Alguns compostos podem permanecer acumulados no organismo indefinidamente. Concentram-se no leite materno e no tecido fetal.

A maioria dos organoclorados são indutores das enzimas do sistema microssômico hepático, interferindo em seu próprio metabolismo e no de outras substâncias químicas e medicamentos que utilizam o mesmo sistema enzimático, acarretando efeitos às vezes deletérios para o organismo.

A maioria dos organoclorados são de clorinados, oxidados e posteriormente conjugados. A principal via de eliminação é a biliar, porém quase todos têm produtos de biotransformação quantificáveis na urina. O DDT, após a biotransformação para DDA, é eliminado na urina, e, nos casos de ingestão de grandes quantidades, é excretado sem alterações pelas fezes. Vale ressaltar que muitos dos compostos não biotransformados são reabsorvidos no intestino (circulação enterohepática), retardando, portanto, a sua excreção.

4.2. Toxicodinâmica

Os inseticidas organoclorados atuam alterando as propriedades eletrofisiológicas da membrana dos neurônios e das enzimas relacionadas como a

Na^+ -ATPase e K^+ -ATPase, modificando a cinética do fluxo dos íons Na^+ e K^+ . Além disso, promovem distúrbios no transporte do Ca ou na atividade da Ca^{++} , Mg^{++} -ATPase. O DDT atua particularmente na membrana axonal, prolongando a abertura dos canais de sódio. Os ciclodienos, o mirex e o lindano atuam nos terminais pré-sinápticos. O lindano, o toxafeno e os ciclodienos promovem inibição do fluxo nos canais de cloro regulados pelo ácido γ -aminobutírico (GABA), presente no sistema nervoso central.

4.3. Quadro clínico

Os inseticidas organoclorados induzem a um estado de hiperexcitabilidade do sistema nervoso central (SNC). A sintomatologia pode iniciar de 30 minutos a várias horas após a exposição. A intensidade do quadro clínico dependerá da natureza do composto, da via e do grau da exposição e do tipo de diluente utilizado na formulação. As convulsões podem ser a primeira manifestação de intoxicação, sem que sejam precedidas de outros sintomas de hiperexcitabilidade do SNC, como ocorre, principalmente, com os ciclodienos e o toxafeno. O paciente apresenta cefaleia, tremores difusos, ataxia, hiperestesia na boca e no rosto, parestesias (principalmente na língua, na face, no pescoço e nas extremidades), hiper-reflexia, agitação psicomotora, vertigens, obnubilação, distúrbios de memória e, algumas vezes, só contraturas mioclônicas e outras convulsões tônico-clônicas generalizadas, violentas, repetidas e prolongadas. As convulsões causadas pelos ciclodienos podem se repetir durante vários dias.

Muitas vezes os primeiros sintomas estão relacionados com o trato digestivo, como náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia. As manifestações neurológicas ocorrem a seguir e são as mais importantes, podendo evoluir para óbito, em virtude de sua interferência na troca pulmonar de gases ou da acidose metabólica grave. Também ocorrem arritmia pela sensibilização miocárdica e febre secundária ou de origem central, ou pelo aumento da atividade muscular, ou devido à pneumonite por aspiração.

A exposição a longo prazo ao DDT e análogos tem sido relacionada com perda de peso, anorexia, debilidade muscular, anemia leve, alterações no EEG, hiperexcitabilidade, ansiedade e tensão nervosa. Os ciclodienos estão relacionados com cefaleia, tonturas, hiperexcitabilidade, tremores, fraqueza muscular, contraturas musculares, ataxia, incoordenação motora, insônia, ansiedade, nervosismo, irritabilidade, depressão, perda da memória recente, alterações no EEG, perda de consciência, convulsões epileptiformes, dor torácica, artalgia, lesões cutâneas, alterações hepáticas e alterações na espermatogênese.

4.4. Tratamento

Não há antídoto específico. Pessoas expostas a quantidades importantes de organoclorados por qualquer via devem ser observadas no mínimo até 12 horas após a exposição. A primeira medida essencial é manter as funções vitais e o controle das convulsões, inicialmente com benzodiazepínicos seguidos de fenobarbital, quando for necessário.

Depois, deve-se proceder a remoção do agente tóxico. A descontaminação cutânea é importante e sempre deve ser realizada, com remoção das roupas e banhos rigorosos e repetidos com água e sabonete. É contra-indicado provocar o vômito, devido ao risco de convulsões e de depressão do sistema nervoso central. A lavagem gástrica deve ser realizada até duas horas após a ingestão e deve ser seguida de doses repetidas de carvão ativado durante 12 horas. Catárticos à base de óleo não devem ser utilizados, porque aumentam a absorção. Outros cuidados podem ser necessários, como controle dos vômitos, arritmias cardíacas, rabdomiólise ou a síndrome de aspiração entre outros.

5. REPELENTE DE INSETOS DIETILTOLUAMIDA (DEET)

O DEET (N,N-dietil-m-toluamida) é largamente usado como repelente de insetos, e é formulado para ser aplicado diretamente na pele ou nas roupas. É comercializado numa ampla gama de produtos, cujas concentrações variam entre 5% e 100%. As marcas disponíveis no Brasil variam entre 5 e 15% (Off® e Autan®) na forma de *spray*, aerossol e loção hidratante, sendo que alguns contêm etanol, álcool isopropílico e propelente.

5.1. Toxicocinética

Estudos em animais mostram que o DEET é absorvido através da pele, dos tratos gastrointestinal e respiratório, e uma hora depois alcança o pico máximo de concentração no sangue. Distribui-se amplamente no organismo, sendo encontrado em diversas partes do organismo como glândulas lacrimais, mucosa nasal, fígado, bile, intestino, rins, urina, e, principalmente, na tireóide e no tecido adiposo. Também atravessa a barreira placentária. No homem, sofre biotransformação hepática através de oxidação e hidroxilação. Os produtos da biotransformação são excretados principalmente pela urina e, em menor quantidade, nas fezes, num período de 1 a 3 dias. Porém, são detectados resíduos na pele, no músculo e no tecido adiposo até 3 meses depois do contato.

5.2. Quadro clínico

O mecanismo de ação ainda não foi esclarecido. O DEET é irritante primário da pele e das mucosas. Também foram registradas urticária de contato, erupção bolhosa, dor, necrose e cicatrizes principalmente nas regiões antecubital, poplitea e inguinal, e reações anafiláticas após a aplicação do produto.

Após a aplicação cutânea excessiva ou ingestão de quantidades grandes foram registrados vômitos, náuseas, dor abdominal, hepatite tóxica, hipotensão, bradicardia e encefalopatia tóxica caracterizada por sonolência, tonturas, irritabilidade, fraqueza, ataxia, tremores, confusão, agitação, cefaléia, atetose, contratura muscular e coma. Também há registro de convulsões tônico-clônicas generalizadas 30 minutos após a ingestão ou aplicação na pele.

Após a utilização de DEET por vários dias ou semanas, especialmente em crianças, foram observadas alterações comportamentais como desorientação, incoordenação motora, movimentos bruscos e alteração da fala.

5.3. Tratamento

Não existe antídoto. Cuidados básicos de manutenção das funções vitais são essenciais na abordagem inicial do paciente intoxicado. Deve-se controlar as convulsões com benzodiazepínicos e, no caso de reação anafilática, realizar tratamento de urgência convencional. A descontaminação das áreas deve ser rigorosa: retirar as roupas, dar banho ou lavar as áreas com água e sabonete. Em caso de contato ocular, deve-se realizar lavagem com soro fisiológico e providenciar uma avaliação especializada, se necessário. Ao persistir a irritação ou outras lesões de pele, deve-se iniciar tratamento com anti-histamínicos e corticóides locais ou via oral.

É contra-indicado o esvaziamento gástrico por indução de vômitos devido ao risco de convulsões. A lavagem gástrica deve ser realizada até duas horas depois da ingestão de quantidade razoável de DEET. Outros cuidados de suporte ou tratamento sintomático devem ser realizados quando necessários.

6. HERBICIDA PARAQUAT

O paraquat, pertencente ao grupo dos dipiridílios, é um herbicida de contato não-seletivo amplamente usado na agricultura. É encontrado com vários nomes comerciais: Gramoxone®, Gramocil®, Agroquat®, Gramuron®, Paraquat®, Paraquatol® etc., e também em misturas com outros princípios ativos, como o Secamato®. O produto é comercializado na forma

líquida, com concentração de 20 a 40%, variando na cor desde o vermelho até o verde, dependendo das substâncias acrescidas ao princípio ativo.

É um praguicida extremamente tóxico para o ser humano, com a dose letal de 10 a 15 ml de solução a 20%. A maioria dos casos de intoxicação ocorre por ingestão proposital ou acidental do produto. Os fabricantes acrescentam substâncias com odor desagradável para evitar a ingestão acidental e também substâncias eméticas potentes, para que, tão logo o produto seja ingerido, provoquem vômitos, reduzindo o tempo de permanência no trato gastrointestinal. Seu uso tem sido restringido pelo governo de vários países.

O paraquat é um sal de amônia quaternário bastante solúvel em água e insolúvel em solventes orgânicos.

6.1. Toxicocinética

É pouco absorvido por via digestiva (menos que 30% da dose ingerida), inalatória ou através da pele íntegra. A absorção é maior quando o estômago está vazio e pode ser aumentada pela irritação ou lesão das mucosas causadas pelo próprio paraquat. Apesar da pequena taxa de absorção, atinge rapidamente altos níveis séricos.

Após a absorção, não se liga às proteínas plasmáticas e se distribui amplamente em todo o organismo, mas as maiores concentrações são encontradas principalmente nos rins, nos pulmões (pneumócitos I e II) e nos músculos. Os músculos atuam como reservatório, de onde o paraquat é liberado lentamente. Isto pode explicar em parte sua detecção no plasma e na urina várias semanas ou meses após a ingestão. Atravessa a barreira placentária e atinge concentrações mais elevadas no feto do que na própria mãe. Mais de 90% da dose absorvida é eliminada pelos rins nas primeiras 12-24 horas depois da ingestão, porém a meia-vida é prolongada, maior que 24 horas, quando a função renal fica comprometida.

6.2. Toxicodinâmica

Os efeitos cáusticos do paraquat produzem lesões locais após exposição oral, cutânea, respiratória, ocular e vaginal. O seu mecanismo de ação não está ainda completamente elucidado. As lesões nos rins, coração, fígado, pâncreas e músculos parecem ser explicadas pela alta afinidade do paraquat com os processos de oxido-redução, desencadeando a formação de radicais livres. Isto ocorre na presença de NADPH e do citocromo P-450 redutase. O radical formado é altamente instável e transfere um elétron para o oxigênio molecular, formando o radical ânion

superóxido, que é uma espécie altamente reativa. Desta forma, o paraquat entra no ciclo contínuo de oxido-redução ou ciclo redox.

Os radicais ânion-superóxidos formados no ciclo redox do paraquat, reagem com outros, formando o peróxido de hidrogênio e o oxigênio molecular, em uma reação que pode ocorrer espontaneamente ou na presença da enzima superóxido-dismutase. Em condições normais, o peróxido de hidrogênio é inativado pela catalase e pela glutatona peroxidase, mas, quando estes mecanismos estão sobrecarregados ou esgotados, fica livre e causa os efeitos tóxicos nas células. Na presença de ferro, o radical ânion-superóxido reage com peróxido de hidrogênio, gerando outro radical mais potente, o hidroxilo. Este radical interage com biomoléculas, como as proteínas ou as cadeias lipídicas das membranas biológicas, iniciando a lipoperoxidação, que danifica a membrana celular. A morte celular ocorre quando as funções são alteradas pela reação das espécies reativas de oxigênio com o DNA, as proteínas e as membranas celulares.

Em contraste com a rápida produção das espécies reativas de oxigênio, é limitada a capacidade dos sistemas antioxidantes, tais como as enzimas superóxido-dismutase, catalase, e glutatona peroxidase, e as vitaminas C e E. Além disso, estes sistemas requerem um período de tempo para sua adaptação ou para voltar ao equilíbrio.

6.3. Quadro clínico

O quadro clínico inicial depende da via de exposição. A severidade da irritação e das lesões oculares depende da concentração do produto. Em trabalhadores agrícolas são observados ressecamento, descamação, dermatite e lesões nas unhas depois do contato com o produto, especialmente se este local não é lavado imediatamente. As unhas apresentam deformações, linhas brancas horizontais, superfície irregular e alterações no crescimento. Após o contato prolongado das gotículas do produto com as vias respiratórias superiores podem aparecer hemorragia nasal, inflamação, tosse e dor torácica.

Os sinais e sintomas iniciais após ingestão de paraquat são dor e queimação na boca, garganta e abdome pelo efeito corrosivo nas mucosas. Também faz parte do quadro, diarreia, às vezes, sanguinolenta. Além disso, sintomas gerais como tonturas, cefaléia, febre, mialgias, letargia e coma são comuns. O coma pode ocorrer na fase final da intoxicação, em consequência da hipóxia.

O fígado é afetado na maioria dos casos moderados e graves. Ocorre a destruição de hepatócitos, le-

vando a quadro de icterícia que se instala nas primeiras 24 horas. Os rins são acometidos precocemente, apresentando hematuria, proteinúria, azotemia, piúria, oligúria, anúria e diminuição da eliminação do paraquat. Tanto as lesões hepáticas quanto as renais são autolimitadas. Quando o paciente recebe tratamento imediato, recupera-se em 7 a 10 dias.

As alterações pulmonares manifestam-se dois a quatro dias depois da ingestão, ou mais tardiamente, em torno do sétimo ao 14º dia. Podem ser evidenciadas por tosse, dispnéia, taquipnéia, queda da curva de saturação da hemoglobina, crepitações nas bases pulmonares, diminuição da tolerância a esforço físico e, finalmente, cianose periférica. Este quadro é progressivo e agrava-se à medida que a fibrose pulmonar torna-se intensa, comprometendo a troca gasosa pulmonar.

A morte sobrevém geralmente por insuficiência respiratória progressiva. Nos casos de intoxicação grave, a principal complicação precoce é o choque. A morte se deve à falência de múltiplos órgãos, resultado da ação tóxica direta do paraquat.

A experiência clínica permitiu estabelecer a seguinte escala, segundo a gravidade do quadro clínico, em indivíduos que ingeriram paraquat:

- 1) Ingestão de menos de 20 mg de paraquat por kg de peso (menos de 10 ml de paraquat 20% para uma pessoa de 70 kg) – os pacientes permanecem assintomáticos ou apresentam sintomas restritos ao trato gastrointestinal, como corrosão e úlceras na mucosa orofaríngea, náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia etc., com recuperação sem seqüelas após o tratamento.
- 2) Ingestão de 20 a 40 mg de paraquat (10-20 ml de paraquat 20% para uma pessoa de 70 kg) – os pacientes usualmente vão a óbito em 5 dias ou semanas depois da ingestão. O quadro clínico inclui lesões corrosivas do trato gastrointestinal, necrose tubular aguda e fibrose pulmonar. Em geral, as lesões renais regredem. A morte é decorrência das lesões pulmonares.
- 3) Ingestão de mais de 40 mg de paraquat por kg de peso – na maioria das vezes os pacientes morrem 1 a 5 dias depois da ingestão por falência de múltiplos órgãos ou pelas lesões corrosivas no trato gastrointestinal. A morte após perfuração esofágica ou mediastinite ocorre 2-3 dias após a ingestão.

6.4. Tratamento

O tratamento do paciente intoxicado por paraquat mostra muitas controvérsias, sobretudo porque

ainda existem dúvidas em relação ao mecanismo de ação. No entanto, medidas de emergência devem ser tomadas após a suspeita de intoxicação, mesmo em pacientes assintomáticos.

Não existe antídoto específico, cuidados básicos de manutenção das funções vitais são essenciais na abordagem inicial do paciente intoxicado. Não se deve administrar oxigênio complementar enquanto o paciente não apresentar hipoxemia. Altas concentrações de oxigênio no pulmão aumentam os danos induzidos pelo paraquat. Existe benefício em manter o paciente em locais com menor concentração de oxigênio ambiental (15%-16%). Caso o paciente evolua para insuficiência respiratória, deve-se instituir ventilação mecânica.

A descontaminação da pele é feita com água e sabonete e as roupas contaminadas devem ser retiradas. Em caso de contato ocular, os resíduos devem ser retirados com água limpa, depois o paciente deve ser avaliado e tratado por oftalmologista.

Apesar de se tratar de uma substância cáustica, a indução do vômito deve ser realizada até uma hora após a ingestão, mesmo antes da chegada ao hospital. Isto porque a toxicidade sistêmica é mais prejudicial do que seu efeito local no trato digestivo. A lavagem gástrica deve ser realizada nas duas primeiras horas depois da ingestão e até que seja recuperado conteúdo limpo.

Um adsorvente deve ser administrado via oral ou pela sonda o mais rápido possível. A terra de Fuller (1 a 2 g/kg), a bentonita (1 a 2 g/kg) e o carvão ativado (1 a 2 g/kg) em solução são efetivos para diminuir a absorção do paraquat presente no trato digestivo.

Os cuidados de suporte e paliativos são os mais importantes no manejo dos pacientes intoxicados por paraquat. As funções renal, hepática, cardíaca e respiratória e o balanço hidroeletrólítico devem ser monitoradas cuidadosamente.

O diagnóstico pode ser confirmado com a dosagem sérica de paraquat através de espectrofotometria, cromatografia gasosa ou radioimunoensaio. O teste colorimétrico do ditonito de sódio pode ser utilizado para identificar, de forma rápida, a presença de paraquat no conteúdo gástrico ou na urina.

7. HERBICIDA GLIFOSATO

O glifosato ou sal isopropilamina de N-(fosfonometil) glicina, é um herbicida sistêmico não-seletivo usado no controle de uma ampla variedade de ervas anuais, bienais e perenes. É usado nas culturas de frutas, vegetais, grãos, algodão, silvicultura, pasta-

gens, ervas aquáticas etc. Alguns nomes comerciais incluem: Glifosato®, Agrisato®, Glifogan®, Glifonox®, Rodeo®, Rondo®, Roundup®, Bronco®, Weedoff®, Pasor®, Sting®. Trata-se de substância viscosa, clara, solúvel em água e inodora, mas pode ter outras características, dependendo da formulação ou do fabricante.

7.1. Toxicocinética

Em estudos *in vitro* com tecidos humanos, a absorção cutânea é menor que 2%. Em ratos, a absorção chega-se a 35 a 40%, quando administrado por via oral.

Após a absorção, é distribuído no organismo, sendo encontrado principalmente nos intestinos, ossos, cólon e rins. Aparentemente a biotransformação do glifosato em animais é mínima, em torno de 1% para o ácido aminometilfosfônico (AMPA). Portanto, quase 100% da quantidade encontrada nos tecidos corresponde ao produto original.

A maior proporção é excretada nas fezes, e o glifosato restante é rapidamente excretado na urina.

7.2. Toxicodinâmica

O glifosato é um herbicida organofosforado, não inibidor da colinesterase, não existindo portanto o quadro clínico característico do acúmulo de acetilcolina no espaço intersináptico. Os sinais e sintomas são decorrentes do efeito irritante sobre a pele e as mucosas. O surfactante (polioxietileneamina) presente na formulação pode ter algum papel na toxicidade após a ingestão. Em testes *in vitro* com mitocôndrias isoladas de fígado de rato, o glifosato atua desacoplando a fosforilação oxidativa e interferindo na reação trans-hidrogenase dependente de energia.

7.3. Quadro clínico

Os sinais e sintomas são decorrentes do efeito irritante sobre a pele e as mucosas tanto do glifosato como do surfactante aniônico, a polioxietileneamina. Em seres humanos é observada toxicidade grave após a ingestão intencional de quantidades em torno de 100 ml da formulação a 41%.

Sintomas gerais como diminuição da temperatura e da atividade espontânea são observados, assim como hipertermia e hipotensão, principalmente em casos de ingestão de grandes quantidades do produto.

O glifosato é moderadamente irritante das mucosas. Podem ocorrer conjuntivite e edema periorbitário após exposição ocular. Após a inalação, ocorrem

irritação e erosão das mucosas do trato respiratório, com dor e sensibilidade na garganta e na via respiratória superior. Raramente ocorre cianose e broncoespasmo.

A exposição cutânea ao produto comercial pode causar piloereção, eritema e dermatite de contato. Não são observados sintomas sistêmicos após a exposição cutânea. A dermatite de contato é registrada em trabalhadores agrícolas cronicamente expostos à formulação comercial.

Após a ingestão de quantidades grandes, podem ser observados tardiamente alterações da consciência e do estado mental, provavelmente em consequência da hipoxia e da hipotensão. No trato gastrointestinal, os sinais e os sintomas mais frequentes são náuseas e vômitos, hiperemia da mucosa, odinofagia, disfonia, aumento da salivação, erosão e ulceração, esofagite e gastrite. Nos casos graves, podem ser observados hemorragia, ileo paralítico, diarreia, desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos, necrose das membranas mucosas e melena. Também, pode ocorrer elevação da amilase sérica, bilirrubinas e desidrogenase láctica.

Há ocorrência de hematuria e necrose tubular aguda, com oligúria e anúria, aparentemente secundárias e/ou exacerbadas pelo choque hipovolêmico, além disso, disritmias, incluindo taquicardia, palpitações, arritmia ventricular, bradicardia e parada cardíaca, e também, edema agudo de pulmão não-cardiogênico, pneumonia e pneumonite por aspiração.

Há registro de acidose metabólica em 78% dos casos de intoxicação grave ou fatal. Podem aparecer, poucas horas depois da ingestão, leucocitose e hiperpotassemia, como consequência de insuficiência renal.

7.4. Tratamento

Não existe antídoto. Nos casos de exposição ocular, deve-se irrigar com água corrente ou solução fisiológica, durante 15 minutos. Na exposição cutânea, deve-se retirar as roupas contaminadas e dar banho. É necessário um exame minucioso, preferivelmente por especialista, se a dor e a irritação persistirem depois da descontaminação.

Nos casos ocasionais de inalação acidental da névoa, além do afastamento da área para um local arejado, raramente é necessário tratamento sintomático. Os sinais de comprometimento respiratório devem ser monitorados.

No caso da ingestão de preparações em concentrações baixas (<10%), deve-se administrar um copo de água, em torno de 250 ml, para diluir o produto

e utilizar tratamento sintomático. A descontaminação gástrica (emese, aspiração ou lavagem) não é necessária, mesmo que a vítima não tenha vomitado espontaneamente.

A ingestão de produto com concentrações de glifosato entre 10 e 40% ou mais, usualmente, provoca emese espontânea. Quando não ocorre, pode ser realizada a aspiração gástrica, logo após a ingestão, com o objetivo de remover o produto ainda não absorvido.

Em geral os sinais e sintomas da intoxicação aguda por glifosato aparecem num período de 24 horas e progridem rapidamente. O tratamento é sintomático e depende da quantidade ingerida e da gravidade do quadro clínico, podendo variar de observação mínima por 24 horas até internação na unidade de terapia intensiva. É importante o monitoramento hemodinâmico, do balanço hidroeletrólítico, dos gases arteriais e das funções respiratória, renal e hepática.

8. HERBICIDAS CLOROFENOXIACÉTICOS

Estes compostos ficaram conhecidos porque faziam parte do "agente laranja" utilizado como desfolhantes durante a guerra do Vietnã. Atualmente são amplamente usados no controle de plantas de folhas largas em áreas de pastagem, cultura de cereais, ao longo de rodovias e terrenos públicos. Os clorofenoxiacéticos incluem ácidos, sais, aminas e ésteres. O herbicida mais comumente usado é o ácido 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D). Outros exemplos são o ácido 2,4,5 triclofenoxiacético (2,4,5-T), o ácido 4 cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA), o ácido 2-(2-metil-4-clorofenóxi) propiônico (Mecoprop), e o ácido 2-(2,4-diclorofenóxi) propiônico. Vale ressaltar que alguns destes compostos podem conter dioxinas como contaminante, ou seja, impurezas formadas no processo de fabricação. Entre as múltiplas marcas comerciais estão o 2,4-D®, Agroxone®, Tordon®, Agritox®, Butyrac®, Banvel® etc. Muitas vezes, são misturados com outros herbicidas ou fertilizantes para o controle das ervas nas culturas.

8.1. Toxicocinética

Estes compostos são bem absorvidos pela via digestiva e inalatória, mas apresentam reduzida absorção pela pele. Não são acumulados no tecido adiposo e ligam-se amplamente a proteínas. Embora alguns ácidos sofram conjugação, a biotransformação no organismo é limitada e são excretados sem alterações pela urina. A meia-vida do 2,4-D no organismo humano é de 13 a 39 horas, enquanto que a do 2,4,5-T é de cerca de 24 horas. Em geral, a meia-vida é diminuída quando o pH é alcalino.

8.2. Toxicodinâmica

O mecanismo de ação não é conhecido exatamente, mas estudos experimentais apontam para: danos estruturais e no transporte na membrana plasmática; interferência nas rotas metabólicas celulares dependentes da acetilcoenzima A (acetil-CoA); desacoplamento da fosforilação oxidativa pela interferência no metabolismo celular ou pela disrupção das membranas intracelulares.

Como esses herbicidas são estruturalmente parecidos com o ácido acético, supõe-se que são capazes de formar análogos de acetil-CoA (ex. 2,4-D-CoA), podendo entrar na rota de síntese da acetilcolina e atuar como falsos mensageiros nas sinapses muscarínicas e nicotínicas que, em parte, explicam a miotonia, as contraturas musculares e as arritmias cardíacas ocasionadas pela exposição a esses agentes. Além disso, podem entrar na rota metabólica da acetil-CoA e interferir no metabolismo energético e na utilização do carbono no ciclo do ácido cítrico e, talvez, alterar os níveis de colesterol e a beta-oxidação dos ácidos graxos.

A rápida depleção do ATP compromete uma variedade de funções celulares, tais como: manutenção dos gradientes iônicos através da função dependente de ATP-translocases (ex. Na^+/K^+ ATPase); síntese de proteína de DNA; polimerização de microtúbulos e microfilamentos, que compromete o citoesqueleto e o formato celular; efeitos neuromusculares, miotonia e distúrbios na regulação do Ca^{2+} .

8.3. Quadro clínico

Os herbicidas clorofenoxiacéticos são irritantes da pele e mucosas, e este quadro pode ser acentuado pelos adjuvantes presentes na formulação. A inalação da névoa causa sensação de queimação no trato respiratório, acompanhada, às vezes, de tosse, dispnéia e tonturas. Exposições cutâneas e respiratórias curtas podem causar: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, cefaléia, mialgia, fraqueza muscular e sintomas respiratórios semelhantes aos da crise asmática.

As manifestações sistêmicas foram descritas a partir de casos graves observados após a ingestão de grandes quantidades. Na maioria dos óbitos ocorreram insuficiência renal, acidose, alteração dos eletrólitos e falência de múltiplos órgãos.

Algumas horas depois da ingestão, o paciente apresenta odor característico (odor fenólico), cefaléia, vômitos, diarreia, hemorragia ocasional, alterações neuromusculares (astenia, rigidez e contrações musculares, fasciculações, ataxia, arreflexia e miotonia), alteração do comportamento, letargia,

torpor e coma, nos casos graves. Em alguns casos, o comprometimento do sistema nervoso central pode ser observado por hipertonia, hiperreflexia, clonus, miose, nistagmos, alucinações e convulsões.

Além disso, ocorrem taquicardia, hipotensão, sudorese, hipertermia e acidose metabólica grave. A perda de líquidos pelo trato gastrointestinal pode levar a choque hipovolêmico, mas também pode ser resultante da hipotensão decorrente da diminuição da resistência vascular periférica ou da toxicidade cardíaca direta.

Na fase aguda não há depressão respiratória e a hiperventilação deve-se à acidose metabólica grave ou ao desacoplamento da fosforilação oxidativa causada pelo composto. Ocorrem também coma associado à insuficiência respiratória, e, ocasionalmente, edema pulmonar. A hipóxia ocorre pela hipoventilação decorrente da depressão do sistema nervoso central e pelo comprometimento da musculatura respiratória, que faz parte da miopatia generalizada.

Podem-se observar insuficiência renal e aumento da atividade das enzimas hepáticas, trombocitopenia, anemia hemolítica, hipercalemia e hipocalcemia.

8.4. Tratamento

O diagnóstico é feito pelo quadro clínico e pelo relato de exposição ao composto. Não existe antídoto. Deve-se realizar banho com água e sabonete e retirar as roupas contaminadas, no caso de exposição cutânea. Quando for ingestão, é indicada a lavagem gástrica, até duas horas após a exposição, seguida da administração de carvão ativado.

Nos pacientes intoxicados com estes compostos, além dos cuidados gerais e de suporte, a diurese forçada pode ser indicada para aumentar a taxa de excreção, que é predominantemente renal, mantendo-se o débito urinário de três a quatro vezes o considerado adequado para o paciente. O monitoramento do balanço hidroeletrolítico é imprescindível para evitar complicações. Nos casos graves tem sido utilizada com sucesso a alcalinização da urina, administrando bicarbonato de sódio.

A fisioterapia é importante no tratamento e no acompanhamento dos pacientes com polineuropatia periférica decorrente da exposição a estes compostos.

9. FUNGICIDAS

Os fungicidas são amplamente usados na indústria, na agricultura, na jardinagem e no ambiente doméstico com vários propósitos, incluindo: 1) proteção de sementes durante armazenagem, transporte

e germinação; 2) proteção de culturas maduras, mudas, frutos, flores, culturas em geral e de pastagens; 3) proteção de paredes (adicionados à tinta), carpetes e móveis.

Os fungicidas são derivados das mais variadas estruturas químicas. Encontram-se compostos inorgânicos simples, como o enxofre e o sulfato de cobre, como também, compostos aril ou alquil-mercuriais, organoestânicos, fenóis clorados e derivados do ácido tiocarbâmico contendo metais. Aqui serão abordados os ditiocarbamatos e os compostos do cobre, que são os mais frequentemente encontrados no mercado.

9.1. Ditiocarbamatos

Estes fungicidas podem ser divididos em dois grupos: 1) dimetilditiocarbamato e 2) etilenobisditiocarbamato (EBDC), dependendo do cátion metálico presente na substância química. Aos dimetilditiocarbamatos pertencem o Ferbam, Metan-Sodium, Thiram e Ziram e aos etilenobisditiocarbamatos, o Maneb, Zineb, Nabam e Mancozeb. Em sua maioria são formulados em pó, pó-molhável e suspensão aquosa.

Estes compostos são irritantes da pele e das mucosas. São poucos os casos de intoxicação sistêmica em humanos, provavelmente porque sua absorção é limitada e variável entre os compostos.

No caso dos dimetilditiocarbamatos, especialmente o Thiram, ocorre quadro clínico característico da reação tóxica ao Disulfiram (Antabuse®), que é o etil análogo do Thiram, amplamente utilizado na terapia do alcoolismo. A inibição da enzima acetaldéido desidrogenase, responsável pela conversão do acetaldéido em ácido acético, promove o aparecimento de um quadro clínico característico, no qual se destacam: náuseas, vômitos, cefaléia intensa latejante, tonturas, fraqueza, confusão mental, dispnéia, dor torácica e abdominal, sudorese e vermelhidão cutânea. Esta reação tem sido observada em trabalhadores que ingeriram bebidas alcólicas após a exposição ao Thiram.

No caso do Metan-Sodium, os efeitos registrados são decorrentes da formação do gás metil isocianato em contato com a água, extremamente irritante das mucosas, principalmente do trato respiratório, causando edema agudo de pulmão. A inalação prolongada do Ferbam e do Ziram foi relacionada com distúrbios neurológicos e visuais.

Os casos envolvendo a exposição humana ao grupo do etilenobisditiocarbamato são muito raros na literatura. Estes compostos não inibem as colinesterases e nem a acetaldéido desidrogenase. Com a exposição ao Maneb, foram descritas insuficiência renal e

alteração neurocomportamental. Além disso, o Maneb contém manganês na sua composição e é associado com manganismo – alterações psicológicas e motoras – nas pessoas a ele expostas por longo prazo.

Em caso de intoxicação, não existe antídoto para estes compostos, sendo o uso de atropina contra-indicado. Em caso de exposição ocular, o tratamento inicial é de descontaminação, irrigação com água ou soro fisiológico. Deve-se retirar as roupas contaminadas e lavar com água e sabonete as partes do corpo atingidas pelo produto. A persistirem sintomas de irritação local ou lesões locais, deve-se iniciar tratamento e acompanhamento especializados. A lavagem gástrica e a administração de carvão ativado são indicadas em caso de ingestão. Além disso, deve-se evitar o uso de bebidas alcoólicas no mínimo durante 3 semanas.

9.2. Compostos de cobre

Existe um grande número de fungicidas à base de cobre no mercado. Os produtos comercializados podem ser pós, cristais, pó-molhável e sais solúveis, quase sempre da cor azul ou verde. O sulfato de cobre, o cloreto e o oxicleto de cobre são as sais mais usadas como fungicidas na agricultura, entre outros múltiplos usos. O íon cobre é o responsável pela toxicidade destes compostos.

O cobre é um elemento essencial (2-3 mg/dia em adultos) nos organismos vivos, sendo necessário na formação da hemoglobina e para os ossos. Além disso, faz parte de várias enzimas, como a citocromo oxidase, a catalase, a peroxidase entre outras.

Estes compostos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, principalmente no estômago, pelo pH ácido. Na circulação, apresenta importante ligação com a albumina, e é transportado para o fígado, rins, cérebro e córnea, neles ficando armazenado. O cobre é incorporado a um grande número de enzimas. É excretado principalmente pela bile, nas fezes e, em menor proporção, pelos rins.

O efeito corrosivo nas mucosas do trato gastrointestinal pode levar a um choque hipovolêmico, que é considerado o dano mais importante no organismo. O mecanismo de ação bioquímica, após a ingestão de grandes doses, ainda não é conhecido.

O quadro clínico, após ingestão de uma dose elevada de algum derivado do cobre, envolve sintomas digestivos imediatos, sabor metálico, vômitos intensos verde-azulados, às vezes com sangue, epigastralgia, dor abdominal e diarreia. Algum tempo depois, observa-se hemólise, hemoglobinúria, anemia, icterícia e, posteriormente, insuficiência hepática e renal

(necrose tubular aguda). A dose letal para um adulto pode estar em torno de 10 g ou 140 mg/kg. Em contato com a pele, causa dermatite irritativa de contato.

O tratamento inicial é de descontaminação das áreas de contato e promoção do vômito, se este não ocorrer espontaneamente. Deve-se manter boa hidratação e reposição hidroeletrólítica. Dentre os antídotos, são utilizados o dimercaprol (BAL), o edetato cálcico dissódico e a D-penicilamina, utilizada via oral quando é possível.

10. RATICIDAS

A variedade de compostos destinados para matar ratos e outros roedores é ampla, com grande diferença na composição química e na toxicidade. Os compostos inorgânicos incluem: arsênico, tálio, fósforo, carbonato de bário, fosfeto de alumínio e fosfeto de zinco. Entre os orgânicos estão: fluoroacetato de sódio, alfa-naftil-tiouréia (ANTU), anticoagulantes de curta e longa duração, cila (*red squill*), estriquina, norbormida e Vacor (N-3-piridilmetil-N'-p-nitrofeniluréia, PNU). Muitas dessas substâncias tiveram seu uso proscrito devido à alta toxicidade ou à baixa especificidade, porém, ainda podem ser encontrados em fabricações ilegais, contrabando ou estoques antigos. O problema mais recente é o uso irregular do aldicarb (Temik®, popular “chumbinho”) como raticida, um inseticida potente do grupo dos carbamatos (ver inseticidas inibidores da colinesterase), responsável por grande número de óbitos no país.

O grupo dos anticoagulantes, representado pela warfarina e análogos (cumarinas e indandionas), é o mais utilizado na atualidade e o mais frequentemente envolvido nas exposições e intoxicações registradas nos Centros de Controle de Intoxicações.

A partir da descoberta da cumarina e do dicumarol, quase uma centena de compostos sintéticos foram estudados como medicamentos e/ou raticidas. A warfarina foi introduzida como raticida em 1948, seguida de vários outros análogos. Sua eficácia como raticida depende dos efeitos cumulativos que ocorrem nos animais, após a ingestão repetida por vários dias, que, de certa forma, é uma desvantagem e também um risco para outros mamíferos. Além disso, o desenvolvimento de resistência por algumas populações de ratos levou à pesquisa de novas alternativas. Duas novas classes foram introduzidas no mercado: as 4-hidroxycumarinas (antagonistas da vitamina K de segunda geração ou superwarfarínicos – brodifacum, bromadiolona, cumaclo e difenacum) e as indandionas (clorofacinona, difacinona e pindona), raticidas anticoagulantes de ação prolongada e de maior potência, mas com maior risco para os humanos.

Os raticidas são utilizados na agropecuária, na indústria, no ambiente doméstico e em campanhas de saúde pública. Em geral, são comercializados em grãos, iscas, *pellets*, blocos etc., em cores diferentes como lilás, vermelho, laranja e verde azulado. A concentração pode variar entre 0,005 e 2%.

10.1 Toxicocinética

A intoxicação pode ocorrer após a ingestão, considerada a mais freqüente, e por exposição inalatória e cutânea. Os derivados cumarínicos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal em duas a três horas. Após a absorção, 99% da warfarina encontram-se ligados às proteínas, principalmente à albumina, e são distribuídos em todo o organismo.

A warfarina é biotransformada no fígado e nos rins. Existe conjugação com o ácido glicurônico, sendo que estes conjugados passam para a bile e logo são reabsorvidos na circulação entero-hepática. Após essa passagem, os produtos da biotransformação inativos são eliminados, 92% na urina e o restante, sem alteração, nas fezes. Vale ressaltar que existem vários medicamentos que podem aumentar ou diminuir os efeitos dos cumarínicos. Supõe-se que a cinética dos superwarfarínicos seja semelhante à da warfarina, porém com duração dos efeitos muito maior.

10.2 Toxicodinâmica

As cumarinas e indandionas atuam inibindo a enzima K1 epóxido-redutase e a vitamina K redutase do ciclo da vitamina K no fígado, que leva à depleção da vitamina KH₂, forma ativa da vitamina K e, conseqüentemente, à diminuição dos fatores de coagulação II, VII, IX e X ativos, levando à prolongamento do tempo de protrombina. Além disso, agem diretamente nos vasos, aumentando a permeabilidade capilar no organismo.

O distúrbio hemorrágico tem início após a degradação dos fatores de coagulação já produzidos e circulantes, pois a falta de vitamina K só interfere na ativação de novos fatores de coagulação. O prolongamento do tempo de protrombina ocorre somente quando a meia-vida dos fatores de coagulação estiver em torno de 25% do seu valor. São os seguintes os valores: fator VII – de 4 a 7 horas, fator IX – 24 horas, fator X – de 36 a 48 horas e fator II – 50 horas.

10.3 Quadro clínico

O paciente, após uma ingestão única de raticida, pode apresentar-se assintomático, principalmente se

for accidental (ingestão de pequena quantidade). Doses de 5-10 mg/dia de warfarina numa semana e menos de 1 mg de difenacum, num adulto, ou 0,014 mg/kg numa criança são capazes de desencadear sintomas. Ingestão a longo prazo, mesmo em pequenas doses, tem maior risco de provocar distúrbios hemorrágicos.

Os sintomas iniciam-se, em média, um a dois dias depois da ingestão. Mais raramente, nos casos de grande ingestão, os sintomas ocorrem em 12 horas. O quadro clínico inclui: sangramentos espontâneos, sangramento gengival, equimoses e hematomas, principalmente nos joelhos, cotovelos e nádegas, hemorragia subconjuntival, macroematuria acompanhada de dor na região lombar, epistaxe, hemorragia vaginal e gastrointestinal. Além disso, aparecem sintomas de anemia, como fadiga e dispnéia. Os casos mais graves, apresentam hemorragia na cavidade abdominal ou intracraniana e podem evoluir para choque e óbito.

10.4 Tratamento

É indicada a indução do vômito, ou a lavagem gástrica, até duas horas após a ingestão, seguida de carvão ativado até 12 horas após a exposição. Se a dose ingerida for pequena, basta uma única dose de carvão ativado e podem ser dispensadas outras medidas de descontaminação gástrica. Nos casos de ingestão repetida ou de paciente com risco de sangramento, não é recomendada a indução de vômito devido à probabilidade de hemorragias, principalmente acidente vascular cerebral decorrente do aumento da pressão intracraniana.

Em caso de sangramento excessivo, pode ser necessária a transfusão de plasma fresco congelado ou de fatores de coagulação associados a cristalóides, para evitar choque hipovolêmico. Neste caso, deve-se administrar paralelamente vitamina K1 (Kanakion®). A administração da vitamina K1 só é indicada quando houver prolongamento do tempo de protrombina e/ou sangramento ativo. O uso profilático da vitamina K1 mascara o problema, pois o tempo de protrombina perde valor como parâmetro na avaliação da gravidade da intoxicação passadas 48 horas da ingestão, devendo o paciente ser monitorado por, no mínimo, cinco dias.

As doses de vitamina K1 variam entre 5 e 10 mg para adultos e 1 e 5 mg para crianças, podendo ser repetidas a cada seis ou oito horas, se necessário. A duração do tratamento varia entre 40 e 300 dias. As vias de administração usadas geralmente são a intramuscular, nos casos de baixo risco de sangramento, e a intravenosa lenta (vitamina K1 diluída em água destilada), nos pacientes com sangramento ativo.

Quanto aos exames, o tempo de protrombina é importante na avaliação do paciente. Quando estiver alterado, deve ser repetido de seis em seis horas até sua estabilização, podendo, a partir de então, ser realizado diariamente. A Razão Normalizada Internacional (RNI) pode ser o indicador mais fidedigno do estado de coagulação no paciente. Hemograma, plaquetas, tempo de sangramento, tempo parcial de tromboplastina, concentração de fibrinogênio e/ou tomografia computadorizada devem ser realizados para auxiliar o acompanhamento ou afastar outros diagnósticos.

Os pacientes que ingeriram grande quantidade ou que estejam sintomáticos devem permanecer em tratamento e observação até a melhora do coagulograma e/ou melhora clínica. A alta do paciente assintomático que ingeriu pequena quantidade do agente tóxico pode ocorrer após os cuidados básicos. Em ambos os casos, deve haver a prévia orientação do paciente e/ou responsável para fazer a observação domiciliar e retornar ao serviço em caso de novos sintomas, ou após 48 horas da ingestão, para nova avaliação clínica e laboratorial, se necessário.

11. MONITORIZAÇÃO DE TRABALHADORES EXPOSTOS A PRAGUICIDAS

A vigilância à saúde dos trabalhadores expostos a praguicidas consiste da avaliação regular do seu estado de saúde e inclui o acompanhamento médico e a monitorização biológica.

O acompanhamento médico é realizado em três momentos e inclui o: 1) exame pré-ocupacional; 2) exame periódico e 3) exame de retorno.

O exame pré-ocupacional deverá ser realizado antes de a pessoa ser contratada para trabalhar em um ambiente com exposição a praguicidas. Este exame é realizado para estabelecer o estado de saúde basal do trabalhador e identificar pessoas com suscetibilidade aumentada.

Além de registrar a história médica e ocupacional, deverá ser feito um exame físico completo, com ênfase especial na pele e no sistema nervoso. É recomendado realizar testes de função hepática, função renal, tireóide e hemograma completo.

O exame periódico deverá ser realizado considerando os padrões de exposição e as condições de saúde da população de risco, sendo que a frequência e o que será avaliado dependerão de critérios médicos. Sugere-se a realização do exame no mínimo uma a três vezes por ano.

Além da avaliação geral, o exame periódico deverá basear-se na história ocupacional detalhada

com especial ênfase na possível ocorrência de episódios de intoxicação.

O exame de retorno deve ser realizado depois de qualquer problema médico importante, sendo indicada a avaliação médica completa para estabelecer novos valores basais.

Vale ressaltar que as atividades com praguicidas não podem ser realizadas por pessoas menores de 18 anos, mulheres grávidas ou amamentando e pessoas para quem o trabalho com substâncias químicas é contra-indicado pelas condições de saúde, incluindo os alcoólatras. As contra-indicações para trabalhar com praguicidas são: desnutrição, doenças do sistema nervoso central, problemas mentais e epilepsia, problemas endócrinos, doenças infecciosas crônicas, asma, problemas respiratórios crônicos, doenças cardíacas, problemas circulatórios, problemas gastrintestinais (úlceras), gastroenterocolite, doenças hepáticas e renais, problemas oculares (conjuntivite crônica e ceratite), pessoas com atividade de colinesterase diminuída (congenita ou adquirida).

Além disso, a função primária do acompanhamento médico é informar os trabalhadores e todas as pessoas que estão em contato com estes compostos sobre os sinais e os sintomas iniciais da intoxicação, para que possam procurar atendimento médico imediato após o reconhecimento de qualquer evidência de intoxicação.

A monitorização biológica é restrita a algumas classes de praguicidas em virtude do não conhecimento detalhado da farmacocinética, nem do mecanismo de ação tóxica no organismo, dificultando assim o estabelecimento de indicadores biológicos adequados e a definição de valores de referência para estas substâncias.

No Brasil, a monitorização biológica é normalmente realizada para os inseticidas inibidores de colinesterase. A inibição de atividades colinesterásicas tem correlação com a intensidade e a duração da exposição aos inseticidas organofosforados e carbamatos. Assim sendo, a determinação da atividade destas enzimas serve de apoio no diagnóstico dos casos de intoxicações agudas e no acompanhamento dos trabalhadores expostos.

A colinesterase eritrocitária, ou acetilcolinesterase, geralmente constitui um indicador mais específico e sensível do que a colinesterase plasmática ou pseudocolinesterase, pois a molécula alvo é a mesma que é responsável pela toxicidade aguda no sistema nervoso central. Entretanto, compostos tais como o malathion, o diazinon e o diclorvos inibem primeiramente a colinesterase plasmática, fazendo deste parâmetro o indicador mais sensível de expo-

sição, todavia, esta inibição pode não vir associada com sinais e sintomas de intoxicação.

A validade da utilização da atividade de colinesterase para a monitorização biológica na exposição a anticolinesterásicos é limitada devido a variações biológicas, intra e interindividuais, na população sadia. A sensibilidade do teste pode ser melhorada adotando, como referência, valores de pré-exposição do mesmo indivíduo, para comparação com os valores após a exposição.

Pode-se encontrar valores baixos de atividade da colinesterase plasmática em pessoas portadoras de doenças hepáticas, tais como a hepatite, a cirrose, ou outra forma de icterícia, uma vez que esta enzima é sintetizada no fígado, bem como uremia, câncer, insuficiência cardíaca ou reações alérgicas. Também são encontrados valores diminuídos nas mulheres durante a menstruação e a gravidez. Pode-se encontrar um aumento da atividade da colinesterase plasmática no hipertireoidismo ou em outras situações nas quais o metabolismo está aumentado.

Valores baixos da colinesterase eritrocitária são encontrados em indivíduos com leucemias e neoplasias; altos valores são encontrados em pessoas com policitemias, talassemias ou discrasias sanguíneas congênitas.

A Norma Regulamentadora número 7 (NR-7) estabelece que o valor de referência para este indicador biológico de efeito deve ser obtido através dos exames pré-ocupacionais, sendo os índices biológicos máximos permitidos iguais a 30%, 50% e 25% de depressão da atividade inicial para os indicadores: colinesterase eritrocitária, colinesterase plasmática e colinesterase total, respectivamente.

No caso dos carbamatos, outro método de monitorização biológica utilizado, porém de menor importância, é a determinação de produtos de biotransformação na urina. Como exemplo, tem-se a determinação do 1-naftol, para avaliar a exposição ao carbaril. Todavia, a correlação entre a concentração desta substância na urina e a sintomatologia clínica não pode ser feita com segurança.

Para as demais classes de praguicidas, ainda não foram estabelecidos indicadores biológicos de exposição que sejam técnica e economicamente factíveis e que proporcionem boa correlação entre a exposição externa, a dose interna e os efeitos nocivos, e por isso não são descritos neste capítulo.

No geral, tanto o acompanhamento médico quanto a monitorização biológica apresentam como objetivo principal a proteção à saúde do trabalhador exposto aos praguicidas, tendo em vista a ampla utilização e a toxicidade inerente às diversas substâncias químicas pertencentes a este grupo.

12. BIBLIOGRAFIA

- AARON, C.K.; HOWLAND, M.A. Insecticides: organophosphates and carbamates. In: GOLDFRANK, L.R.; FLOMENBAUM, N.E.; LEWIN, N.A.; WEISMAN, R.S.; HOWLAND, M.A.; HOFFMAN, R.S. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. 6.ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1996. p.1429-50.
- ALONZO, H.G.A. Consultas em seis centros de controle de intoxicações do Brasil: análise dos casos, hospitalizações e óbitos. Campinas, 2000. [Tese doutorado - Unicamp].
- ALONZO, H.G.A. Intoxicações agudas por praguicidas nos centros de toxicologia de seis hospitais universitários do Brasil em 1994. Campinas, 1995. [Tese mestrado - Unicamp].
- ANDRADE FILHO, A.; CAMPOS, L.C. Herbicidas. In: ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium, 2001, p.179-86.
- ANDRADE FILHO, A.; CHARNIZON, D. Paraquat. In: ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium, 2001, p.257-62.
- BARON, R.L. Carbamate insecticides. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.1125-1190. v.3.
- BATEMAN, D.N. Management of pyrethroid exposure. *Clinical Toxicology*, v.38, n.2, p.107-9, 2000.
- BRADBERRY, S.M.; WATT, B.E.; PROUDFOOT, A.T.; VALE, J.A. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *Clinical Toxicology*, v.38, n.2, p.111-22, 2000.
- BROWN, S.K.; AMES, R.G.; MENGLE, D.C. Occupational illnesses from cholinesterase-inhibiting pesticides among agricultural applicators in California, 1982-1985. *Arch. Environ. Health*, v.44, p.34-39, 1989.
- BURGER, M.; ALONZO, C.; HEUHS, L.; LABORDE, A.; LACUAGUE, J.; ALFONSO, L. Neuropathie périphérique par pesticides organophosphorés. *Arch. Mal. Prof.*, v.52, p.37-8, 1991.
- De BLEECKER, J.; DE REUCK, J.L.; WILLEMS, J.L. Neurological aspects of organophosphate poisoning. *Clin. Neurol. Neurosurgery*, v.94, p.93-103, 1992.
- De BLEECKER, J.; Van DEN NEUCKER, K.; WILLEMS, J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, v.30, p.321-329, 1992.
- DIAS, M.B.; TUYANA, A.C.G.; ANDRADE FILHO, A. Organoclorados e piretróides. In: ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium, 2001, p.249-52.
- ECHOBICON, D.J. Organophosphorus ester insecticides. In: ECHOBICON, D.J.; JOY, R.M. eds. *Pesticides and neurological diseases*. Florida, CRC Inc., 1982. p.151-203.
- ECHOBICON, D.J. Toxic effects of pesticides. In: KLASSEN, C.D. ed. *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons*. 5.ed. New York: Mac Graw-Hill Inc., 1996. p.643-89.
- EDWARDS, I.R.; FERRY, D.G.; TEMPLE, W.A. Fungicides and related compounds. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R.

- Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.1409-70. v.3.
- ELLENHORN, M.J.; SHONWALD, S.; ORDOG, G.; WASERBERGER, J. Pesticides. In: _____. *Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p.1614-63.
- FLOMENBAUM, N.E. Rodenticides. In: GOLDFRANK, L.R.; FLOMENBAUM, N.E.; LEWIN, N.A.; WEISMAN, R.S.; HOWLAND, M.A.; HOFFMAN, R.S. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. 6.ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1996. p.1459-73.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas – Estatística anual de casos de intoxicação e envenenamentos. Brasil, 1999. SINI-TOX/CICT/FIOCRUZ/MS, Rio de Janeiro, 2000. 80p.
- GALLO, M.A.; LAWRYK, N.J. Organic phosphorus pesticides. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.917-1123. v.2.
- HADDAD, L.M. Organophosphates and other insecticides. In: HADDAD, L.M.; Winchester, J.F. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.ed., Philadelphia: Saunders Company, 1990. p.1076-87.
- HALL, A.H.; RUMACK, B.H., eds. TOMES® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Edition expires – 2001), [Base de dados em CD Rom].
- HE, F. Synthetic pyrethroids. *Toxicology*. V.91, p.43-50, 1994.
- HOWLAND, M.A. Insecticides: chlorinated hydrocarbons, pyrethrins, and DEET. In: GOLDFRANK, L.R.; FLOMENBAUM, N.E.; LEWIN, N.A.; WEISMAN, R.S.; HOWLAND, M.A.; HOFFMAN, R.S. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. 6.ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1996. p. 1451-8.
- INTERNATIONAL LABOUR OFFICE. *Organophosphorus pesticides*. Encyclopedia of Occupational Health and Safety. 2.ed., Vols. I&II. Geneva, Switzerland: International Labour Office, 1991.
- JEYARATNAM, J.; MARONI, M. Organophosphorous compounds. *Toxicology*, v.91, p.15-27, 1994.
- JOHNSON, M.K. Delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. CRC Critical Care Reviews. *Toxicology*, v.3, p.289-316, 1975.
- JONES, G.M.; VALE, J.A. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review. *Clinical Toxicology*, v.38, n.2, p.123-8, 2000.
- KARALLIEDDE, L.; SENANAYAKE, N.; ARIARATNAM, A. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br. J. Anaesth.*, v.63, p.736-50, 1999.
- KNOWLES, C.O. Miscellaneous pesticides: repellents, DEET. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.1499-505. v.3.
- KOLMODIN-HEDMAN, B. Phenoxyacetates. *Toxicology*, v.91, p.87-91, 1994.
- KRIEGER, R. I. ed. *Handbook of Pesticide Toxicology: Principles*. 2.ed., London: Academic Press, 2001.
- KRIEGER, R.I. ed. *Handbook of Pesticide Toxicology: Agents*. 2.ed. London: Academic Press, 2001.
- LEFKOWITZ, R.J.; HOFFMAN, B.B.; TAYLOR, P. Neurotransmission. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, E.L.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GOODMAN, A.G. eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9.ed., New York: McGraw-Hill, 1996. p.105-139.
- LIESIVUORI, J.; SAVOLAINEN, K. Dithiocarbamates. *Toxicology*. V.91, p.37-42, 1994.
- LIMA, S.P.P.; CAMPOLINA, D.; ANDRADE FILHO, A. Raticidas. In: ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M.B. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium, 2001. p.249-52.
- LOTTI, M.; BECKER, C.E.; AMINOFF, M.J. Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention. *Neurology*, v.34, p.658-62, 1984.
- MACHEMER, L.H.; PICKEL, M. Carbamate insecticides. *Toxicology*. V.91, p.29-36, 1994.
- MARKOWITZ, S.B. Poisoning of an urban family due to misapplication of household organophosphate and carbamate pesticides. *Clin. Toxicol.* V.30, p.295-303, 1992.
- MULLER, F.O.; HUNDT, H.K.L. Chronic organophosphate poisoning. *S. Afr. Med. J.*, v.57, p.344-345, 1980.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD – Consecuencias sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura. Ginebra, OMS, 1992. 128p.
- PELFRENE, A.F. Synthetic organic rodenticides. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.1271-316. v.3.
- POND, S.M. Herbicides: paraquat and diquat. In: GOLDFRANK, L.R.; FLOMENBAUM, N.E.; LEWIN, N.A.; WEISMAN, R.S.; HOWLAND, M.A.; HOFFMAN, R.S. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. 6.ed., Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1996. p.1475-84.
- RAY, D.E. Pesticide derived from plants and other organisms. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.585-636. v.2.
- RAY, D.E.; FORSHAW, P.J. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *Clinical Toxicology*, v.38, n.2, p.95-101, 2000.
- REIGART, J.R.; ROBERTS, J.R. *Recognition and management of pesticide poisonings*. 5.ed., Baltimore: United Book Press, MD, 1999. 236p.
- ROSENSTOCK, L.; BARNHART, S.; SCHWARTZ, D. et al.: Chronic neuropsychological sequelae of occupational exposure to organophosphate insecticides. *Am. J. Ind. Med.*, v.18, p.321-325, 1990.
- ROSENSTOCK, L.; KEIFER, M.; DANIELL, W.E. et al.: Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet*, v.338, p.223-227, 1991.
- RUMACK, B.H.; HESS, A.J.; GELMAN, C.R. eds. Poisindex® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (Edition expires – 2001), [Base de dados em CD Rom].
- SABAPATHY, N.N. Quaternary ammonium compounds. *Toxicology*, v.91, p.93-8, 1994.
- SAVAGE, E.P.; KEEFE, T.J.; MOUNCE, L.M. et al. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch. Environ. Health*, v.43, p.38-45, 1988.

- SENANAYAKE, N.; ROMÁN, G.C. Toxic neuropathies in the tropics. *J. Trop. Geog. Neurol.*, v.1, p.3-15, 1991.
- SMITH, A.G. Chlorinated hydrocarbon insecticides. In: HAYES, W. J.; LAWS, E.R. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.731-916. v.2.
- SUMNER, D.D.; STEVENS, J.T. Herbicides. In: HAYES, W.J.; LAWS, E.R. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press, Inc., 1991. p.1317-408. v.3.
- TAYLOR, P. Anticholinesterase agents. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, E.L.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GOODMAN, A.G. eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9.ed., New York: McGraw-Hill, 1996. p.161-176.
- TORDOIR, W.F.; van SITTERT, N.J. Organochlorines. *Toxicology*, v.91, p.51-7, 1994.
- van SITTERT, N.J.; TUINMAN, C.P. Coumarin derivatives (rodenticides). *Toxicology*, v.91, p.71-6, 1994.
- WILKS, M.F. Pyrethroid-induced paresthesia – a central or local toxic effect?. *Clinical Toxicology*, v.38, n.2, p.103-5, 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Programme on Chemical Safety. – Environmental health Criteria. <http://www.inchem.org/ehc.html> [online].
- ZWIENER, R.J.; GINSBURG, C.M. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics*, v.81, p.121-126, 1988.